Aus der Dermatologischen Universitätsklinik
in Marburg an der Lahn
Direktor : Professor Dr. med. C. G. Schirren

Zur Frage der Beeinflußbarkeit einer tierexperimentell erzeugten Akanthose durch Ichthyol-Präparate

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Joachim Eils
aus Wilhelmshaven

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik
in Marburg an der Lahn
Direktor : Professor Dr. med. C. G. Schirren

Zur Frage der Beeinflußbarkeit einer tierexperimentell erzeugten Akanthose durch Ichthyol-Präparate

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Joachim Eils
aus Wilhelmshaven

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV. LEIDEN BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 24.4.1969
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. W. Straub
Referent: Priv.-Doz. Dr. Dr. K. Salfeld
Correferent: Prof. Dr. med. C. G. Schirren

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

EINLEITUNG

A. Akanthose-Begriff und Akanthose-Entstehung

1. Histologische und histobiochemische Veränderungen 1
2. Akanthose und Hyperkeratose 2
3. Anwendung von Externa 3
   a) Versuchstier 3
   b) Akanthosefaktor 3
   c) Reibeffekt, Chrysarobin, Fettstoffe 3
   d) Salbengrundlagen und Kohlenwasserstoffe 4
   e) Vit. A lokal und peroral 5
   f) Kapsel- und Salbenakanthose 5
   g) Nipple-Test 6
   h) Unterschied Flanke - Zitze 8
   i) Akanthose durch Röntgenstrahlen 8
4. Faktoren, die auf die Akanthose von Einfluß sind
   a) Tierart 8
   b) Lokalisation der Teststelle 9
   c) Konzentration und Lösungsmittel 9
   d) chemische Konstitution 9
   e) Applikationsart, prolongierte Einwirkung und Gewöhnung 10
5. Ergebnisse und Anwendung des Akanthose-Testes 11

B. Verhinderung der Akanthose-Entstehung

1. Resochin 13
2. Cortison und Prednisolon 13
3. Röntgenstrahlen 13

C. Antiakanthotische Wirkung an der verbreiterten Epidermis

1. Ovariektomie 14
2. Enzyminhibitoren 14

Seite

D. Verwendung von Zytostatika zur Bestimmung der mitotischen Aktivität 15
1. Dustin-Reaktion 15
2. Spontane Mitosen - Arretierte Mitosen 15
3. Colchicin - Colcemid 16

E. Chemie und Wirkung verschiedener Teere, insbesondere des Ichthyol als Vertreter der Schieferteere 17
1. Teere 17
2. Ichthyol 18
a) Gewinnung und Einführung in die Therapie 19
b) Herstellung der Ichthyol-Präparate 19
c) Pharmakologie 19
d) Forderungen ausländischer Pharmakopöen 20
e) Wirkung 21
f) Grundstoffzubereitungen 22
3. Ichthyol hell 23

F R A G E S T E L L U N G 24

1. Methodisches Vorgehen 24
2. Entnahme der Zitzen und histologische Aufarbeitung 25
3. Auswertung 26

E R G E B N I S S E 30

1. Normale Meerschweinchenhaut 30
2. Resultat der Östradiol-Behandlung 31
3. Serie I: Ichthyol-Sulfon hell 10 % 33
4. Serie II: Ichthyol-Sulfon hell 5 % 42
5. Vergleich Serie I und Serie II 50
6. Bestimmung der mitotischen Aktivität 51
7. Serie III: Ichthyol-Sulfon 10 % 57
8. Vergleich Ichthyol-Sulfon hell 10 % und 5 % mit Ichthyol-Sulfon in dunkler Grundstoffzubereitung 67

	Seite
BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE UND DISKUSSION	69
ZUSAMMENFASSUNG	75
LITERATUR	77

Verzeichnis der Abbildungen, Tabellen und Tafeln

Tabelle	1)		33
Abbildung	1)	Serie I	34
Tafel	I)		38
Tafel	II)		40
Tabelle	2)		42
Abbildung	2)	Serie II	43
Abbildung	3	Vergleich Ichthyol-Sulfon hell 10 % und 5 %	49
Tafel	III	Mitosen	55
Tabelle	3)		57
Abbildung	4)	Serie III	58
Tafel	IV)		63
Tafel	V)		65
Abbildung	5	Vergleich Ichthyol-Sulfon hell - Ichthyol-Sulfon	68

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534905_0024

A. Akanthose-Begriff und Akanthose-Entstehung

Unter einer Akanthose versteht man die Verbreiterung des Rete Malpighi (Stratum basale und Stratum spinosum). Es kann eine Pseudoakanthose oder eine sogenannte Proliferationsakanthose vorliegen, die eine echte Akanthose darstellt. Eine Akanthose findet man nur an den Stellen der Epidermis, wo Epithelleisten vorhanden sind[55]. Die echte Akanthose ist kenntlich an einer Verbreiterung der Epidermis durch Vermehrung der Zellagen im Stratum spinosum und an einer erhöhten Mitoseaktivität. Eine solche Proliferationsakanthose kann vorgetäuscht sein durch eine sogenannte Pseudoakanthose infolge einer Bremsung der Abschilferungsvorgänge zur Oberfläche hin, wobei sich dann ebenfalls vermehrte Zellagen finden, nicht aber eine erhöhte mitotische Aktivität. Weiterhin kann sich eine Verbreiterung der Epidermis zeigen, wenn die Zellen des Stratum spinosum durch ein interzelluläres Ödem auseinandergedrängt sind, wie es bei der entzündlichen Reizwirkung von Externa zu finden ist. Die Interzellularbrücken treten dann deutlich zutage. Zellzahl und Mitoserate befinden sich hierbei im Bereich der Norm.

Aus diesen Feststellungen ergibt sich zwangsläufig, daß zur Objektivierung einer Akanthose die Forderung von HEITE und KOCH[16] unumgänglich ist, neben der okularmikrometrischen Dickenmessung eine Bestimmung der Zellzahl und der Zahl der Mitosen vorzunehmen.

Außer diesen obengenannten Veränderungen spielen sich bei der Akanthose histobiochemische Vorgänge ab, die sich nach STEIGLEDER[55] schon an der basophilen Anfärbbarkeit der Epithelleisten erkennen lassen. Weiterhin zeigte GANS, O., daß an der akanthotischen Epidermis bei Psoriasis die Gewebsatmung im Sinne eines erhöhten O_2-Bedarfes gestört ist. BRAUN-FALCO und RATHJENS[4] konnten eine erhöhte Aktivität

der Bernsteinsäure-Dehydrogenase in den Epithelleisten bei Psoriasis feststellen. Eine erhöhte Bernsteinsäure-Dehydrogenase-Aktivität fand sich auch bei anderen mit Akanthose einhergehenden Dermatosen, so daß die Aktivitätssteigerung dieses Enzyms nicht Psoriasis-spezifisch ist. Wenn man das Stratum corneum und granulosum in die Betrachtung miteinbezieht, so können zwischen der Akanthose einerseits und der Keratose andererseits oft enge Beziehungen festgestellt werden. Beim Keratose-Test[21] scheint es nach HÖFS und TUNGER jedoch nicht angebracht zu sein, die Dicke der Epidermis okularmikrometrisch zu bestimmen, da große Teile des Stratum corneum bereits losgelöst sind. Wie bei der Akanthose müssen bei der Keratose zwei Formen unterschieden werden: eine Proliferationshyperkeratose mit einer Zellvermehrung im Stratum granulosum und eine Retentionshyperkeratose ohne Zellvermehrung im Stratum granulosum durch verminderte Abschilferungsvorgänge an der Epidermisoberfläche.

HONDARA (1900)[21, 38, 55] erkannte die enge Beziehung, die zwischen der Akanthose und dem Reizeffekt von Salben oder anderen Externa besteht und führte den Akanthose-Test als Methode zur Prüfung der therapeutischen Verträglichkeit von Externa auf die Haut in die dermatologische Untersuchungspraxis ein.

JADASSOHN (1944)[31] erweiterte und formte den Akanthose-Test um auf die Möglichkeit der Prüfung von antiakanthogenen Effekten der Externa auf das Hautorgan.

Chemische Analyse und die Kenntnis physikalisch-chemischer Eigenschaften von Salben (Schmelzpunkt, Erstarrungspunkt, Verseifungs- und Jodzahl) geben zwar vergleichbare und reproduzierbare Charakteristika dieser Substanzen wieder[21, 38], orientieren aber wenig über ihre Wirkung an der Haut.

Als biologische Prüfmethode bewährte sich der Akanthose-Test. Als Versuchstier[54] kamen in erster Linie Meerschweinchen in Frage, weil hier die absolute Verbreiterung der Epidermis größer als bei anderen Tieren ist und daher feinere Wirkungsdifferenzierungen von Externa möglich sind.

VONKENNEL[58, 59] erkannte, daß sich die Ergebnisse der im Akanthose-Test geprüften Substanzen bei Mensch und Tier vergleichen lassen, die Ergebnisse des Tierversuchs somit in etwa auf den Menschen übertragbar sind.

Bei normierter Versuchsanlage und später dargelegter Methodik der histologischen Aufarbeitung wurde rechnerisch der Akanthose-Faktor angegeben, der die Größe der im exakten Rechts-Links-Versuch studierten Epidermisverbreiterung angibt (SCHAAF und GROSS[47, 48]). Dieser Begriff des Akanthose-Faktors als Quotient der behandelten zur Kontrollseite scheint nach HEITE, LUDWIG und PLAUT[19] am Platze, wenn sich die Epidermisverbreiterung in Relation zum Ausgangswert vermehrt. Hingegen scheint die Differenz der behandelten zur unbehandelten Seite mehr geeignet, wenn der Zuwachs an Epidermisdicke unter vergleichbaren Reizen in keinerlei Zusammenhang mit dem Ausgangswert steht.

GAUDIN[13] konnte für den Reibeffekt allein mit und ohne Fingerling, für gelbe Vaseline und Chrysarobinsalbe eine echte Akanthose und eine positive Dustin-Reaktion (womit die Anhäufung mitotischer Figuren 1 1/2 Stunden nach Colchicin-Injektion gemeint ist) finden. Damit bestätigte er die schon 1900 von HONDARA festgestellte Epidermisverbreiterung, erzeugt durch 1 %iges Chrysarobin an der Flanke des Meerschweinchens.

In der Folgezeit wurden verschiedene Substanzen im Akanthose-Test untersucht. So konnte BUTCHER[11] an der Ratte durch wiederholtes Einreiben von ungesättigten Fettsäuren eine echte Akanthose beobachten.

BERRES[2] fand eine Akanthose als Wirkung verschiedener Salbengrundlagen (Vaseline, Lanolin, Cignolin u. a.). Dabei stellte er ein intra- wie interzelluläres Ödem im Stratum spinosum, eine Hyperämie und perivaskuläre Rundzellinfiltrate fest. Das Auftreten einer Akanthose wird - wie von GAUDIN beschrieben - als Zeichen einer geringfügigen Schädigung des Gewebes durch die Externa angesehen[23].

SCHAAF und GROSS[47] stellten fest, daß bei den Kohlenwasserstoffen die Zahl der C-Atome zum Maß der Epidermisverbreiterung in Relation steht. Die festgestellten histologischen Veränderungen, wie intra- und interzelluläres Ödem, Leukozyten-Einwanderung und Krustenbildung, können, müssen aber nicht parallel zur Akanthose verlaufen.

SCHAAF[44] konnte bei Stoffen mit einem Akanthose-Faktor von $> 3{,}2$ noch in 30,4 % entzündliche Nebenwirkungen nicht nachweisen. Nach HÖFS und TUNGER[21] ist der Grad der Akanthose von verschiedenen Faktoren abhängig, wie beispielsweise von der Permeationsgröße der Testsubstanz. Andererseits machen die Autoren in Fällen, in denen Akanthose und entzündliches Infiltrat auch zeitlich gemeinsam auftreten, die Akanthogenese nicht allein vom physikalisch bedingten Quellungsphänomen abhängig, sondern von einer zusätzlichen chemischen Irritation. Auch der Verlauf der Entzündung, die vom 2. - 10. Tag der Applikation ansteigt und trotz weiterer Applikation auf einer mittleren Akuitätsstufe stehen bleibt, macht letztere Deutung wahrscheinlich. BRUN, BUJARD und JADASSOHN[6] stellten eine Akanthose fest bei der Applikation von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren und Alkoholen. Dabei stand die Akanthose in Abhängigkeit von der chemischen Konstitution der Stoffe. Für die ungesättigten Stoffe ließ sich eine stärkere Akanthose feststellen. Gesättigte Alkohole erzeugen keine Akanthose, Säuren dagegen wohl. BUJARD, JADASSOHN und PAILLARD[10] konnten an der

Meerschweinchenzitze für die Kohlenwasserstoffe der Fettsäurereihe C_{15} - C_{18} teils eine Nekrose, teils eine Stimulierung der Mitosen feststellen. Bei Verwendung von Lösungen in abfallender Verdünnungsreihe stieg die mitosestimulierende Wirkung bis zu einem Maximum an, um dann wieder abzusinken. Es besteht also eine Diskordanz zwischen den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Stoffe einerseits und ihrer biologischen Wirkung andererseits. BERN[1] wies durch lokale Applikation von Vitamin A eine echte Akanthose nach. Daß diese Wirkung nicht allein auf mechanischer Irritation beruhte, konnten STUDER und FREY durch perorale Gabe von Vitamin A an Ratten zeigen. Die Autoren fanden eine Akanthose mit einem Maximum am 11. Tag und eine erhöhte mitotische Aktivität.

Um der Frage nachzugehen, in welchem Maße die Salbenakanthose durch den Abdeckeffekt mitbedingt wird, führten HEITE und KOCH[16] Versuche durch, eine Akanthose durch den Abdeckeffekt mit einer Kapsel zu erzeugen. Diese war weit weniger deutlich ausgeprägt als die Salbenakanthose. Bei der Kapselakanthose fand sich ein geringer Abfall der Mitoserate bei geringer Zunahme der Zellzahl, die jedoch nicht so stark war, als es der Epidermisverbreiterung entsprechen müßte. So muß die Kapselakanthose erklärt bleiben hauptsächlich durch Quellung und Ödem und weiterhin infolge einer Bremsung der Verhornungsgeschwindigkeit durch den Abdeckeffekt. Im Vergleich dazu kann die wesentlich stärker ausgebildete Salbenakanthose nicht allein durch den Abdeckeffekt erklärt werden, wie BERRES[2] ursprünglich glaubte. Der wesentliche Faktor hierbei scheint die Reizwirkung und damit die zum Teil unterschwellige Stimulierung der Epidermopoese zu sein[16]. Die Kapselakanthose dagegen wird erklärt durch Flüssigkeitsretention, es zeigen sich dabei die Zellen des Stratum spinosum vergrößert, gequollen und auseinandergedrängt. Die geringe Zellvermehrung ist bedingt durch

Retention der Zellen infolge verminderter Abstoßungsrate. Somit erscheint nach BERRES, SCHAAF und GROSS[2, 3, 47], die eine Übereinstimmung der tierexperimentellen Ergebnisse mit den klinischen Erfahrungen feststellten, die tierexperimentelle Vorprüfung für Salben im Akanthose-Test geeignet. Die Autoren sahen parallel einer stärkeren Akanthose auch stärkere histologische Veränderungen als Zeichen der Entzündung. BUJARD und JADASSOHN[9, 26, 28, 29, 32, 33] erzeugten im sogenannten Nipple-Test durch östrogene Hormone eine Akanthose und positive Dustin-Reaktion an der Meerschweinchenzitze. Sie stellten dabei fest, daß der akanthotische Hautbereich streng begrenzt bleibt auf Zitze und Zitzenhof. JADASSOHN[28] konnte eine Zitzenverlängerung auf das Dreifache und -verbreiterung auf das Doppelte erreichen. Für Hormöstrol (2 γ/ml) ist die stärkste Wirksamkeit bekannt, weniger stark wirken Östradiol und Östron. Das Maximum einer solchen Akanthose fand sich am 10. Tag nach Beginn der Applikation des Externums. Die Rückbildung der Akanthose nach Absetzen der Substanz erfolgte sehr langsam. Noch am 200. Tag war eine Akanthose nachweisbar. Auch SCHAAF und GROSS[48] führten die perkutane Anwendung von Sexualhormonen durch. Sie stellten dabei eine Abhängigkeit der Wirkungsintensität von der Dosierung, der Applikationsart und vom Hormonträger fest. Bei Mensch und Tier fanden sich nach lokaler Verabreichung weiblicher Sexualhormone eine Verbreiterung der Epidermis mit gesteigerter Mitosebildung, Vermehrung der Zellen und Zellschichten. Selbst bei minimaler Dosierung fand sich dabei neben der Lokalwirkung ein deutlich nachweisbarer Ferneffekt. GOLDZIEHER konnte einen Akanthoseeffekt beim Menschen durch verschiedene Steroide auslösen und dabei Unterschiede zwischen den einzelnen Verbindungen feststellen. Die tierexperimentellen Ergebnisse von SCHAAF und GROSS[48] haben ergeben, daß zwischen sexualspezifischen Eigenschaften und akanthotischem

Effekt keine direkten Beziehungen bestehen, sondern daß auch Steroide ohne spezifisch systemische Wirkung auf den Ort ihrer Anwendung beschränkte Reaktionen hervorzurufen vermögen. DUNAIF und FINERTY[12] konnten bei lokaler Applikation an Ratten für niedrigere Dosen einen größeren Effekt erzielen als für höhere Dosen. JADASSOHN[30] stellt weiter auch für nicht östrogene Substanzen einen Mitoseschub an der Meerschweinchenzitze fest, der jedoch sehr bald sistiert im Gegensatz zu den östrogenen Hormonen. Grundsätzlich müssen dabei unterschieden werden:

1. Stoffe mit Follikelhormoncharakter,
2. nicht hormonal wirksame Substanzen.

Die hormonal wirksamen Substanzen sind schon in niedrigen Konzentrationen stark akanthogen wirksam mit einem Maximum der Akanthose am 10. Tag, wobei diese noch am 200. Tag nachweisbar ist. Die nicht hormonal wirksamen Substanzen zeigen eine Akanthose erst bei höheren Konzentrationen mit einem Maximum der Mitosen nach einem Tag, einem Maximum der Akanthose am 5. Tag und einer Rückbildung in 15 Tagen. Den stärksten lokalen Effekt fand JADASSOHN[32] bei niedrig konzentrierter Lösung weiblicher Sexualhormone.

Bei Vergleich des Verhaltens von Flanken- und Zitzenhaut konnten BUJARD, BRUN, JADASSOHN und SCHAAF[8, 44] feststellen, daß die Akanthose der Meerschweinchenflanke sich rasch ausbildet und von kurzer Dauer ist, während die durch Östrogene hervorgerufene Akanthose der Zitze sich ebenfalls rasch ausbildet, aber lange bestehen bleibt. Die untersuchten akanthogenen, nicht östrogenen Substanzen (Chrysarobin 1 %, Erucasäure 5 %) erzeugen eine starke Flankenakanthose und sind an der Zitze weniger wirksam, wohingegen die Östrogene (2 γ/ml) eine starke Zitzenakanthose bewirken und an der Flanke so gut wie unwirksam sind. BRUN, BUJARD und JADASSOHN[7] wiesen nach, daß die akanthogene Wirkung an der Flankenhaut und die mitoseanregende Wirkung an der Zitze

gleichsinnig verlaufen können, aber nicht müssen. Dieser Unterschied zwischen Flanke und Zitze mag bedingt sein durch den physiologischen Dickenunterschied an diesen beiden Hautstellen. Normalerweise schon ist die Epidermis der Zitze doppelt so dick wie die der Flanke. JADASSOHN konnte zeigen, daß eine Akanthose das Auftreten von höheren Reizqualitäten verhindert. Die physiologische Akanthose der Zitze setzt die Ansprechbarkeit für die aufgeführten Substanzen herab. Nach diesen Ergebnissen entfalten die Östrogene eine spezifische dermatotrope Wirkung auf die Zitze. Auf Grund der Östrogensensibilität der Zitze empfehlen DUNAIF und FINERTY, JADASSOHN und SCHAAF den Akanthose-Test zur Prüfung weiblicher Sexualhormone.

Da die Epidermis auf verschiedene, lokal wirksam werdende Externa mit Ausbildung einer Akanthose reagiert, war zu vermuten, daß auch ionisierende Strahlen eine Akanthose hervorrufen. HEITE und ULRICH[18] führten den Akanthose-Test unter verschiedenen Röntgenstrahlungsbedingungen durch. Auch dabei fand sich eine Epidermisverbreiterung sowohl bei einzeitiger als auch fraktionierter Bestrahlung. Die Mitoserate ist dabei erniedrigt. Erklärt wird die Röntgenakanthose durch Bremsung des physiologischen Verhornungsvorgangs infolge voraufgegangener Gewebsschädigung[23]. So erklärt sich auch die durch die verlangsamte Verhornung bedingte Zellzahlvermehrung bei gleichzeitigem Absinken der Mitoserate. Ein intra- oder interzelluläres Ödem liegt nicht vor. Das Maximum der Röntgenakanthose findet sich zwischen dem 16. und 23. Tag. Am 64. Tag ist die Röntgenakanthose nicht mehr nachweisbar.

Der Grad der Akanthose ist weiterhin abhängig von verschiedenen anderen Faktoren:

1. Von der Tierart[54]. Bei vergleichender Betrachtung von Ratten und Meerschweinchen im Akanthose-Test erwiesen

sich die Meerschweinchen als geeignetere Objekte, weil sie auf bestimmte Externa mit einer weit stärkeren Epidermisverbreiterung reagierten. Dadurch läßt sich eine differenzierte Substanz durchtesten.

2. Von der Lokalisation der Teststelle am Hautorgan. Auch durch nichthormonale Testsubstanzen wird eine starke Flankenhautakanthose bewirkt, dagegen von den östrogenen Substanzen eine starke Zitzenakanthose.

3. Von der Konzentration der getesteten Substanzen. Diese Abhängigkeit konnte insbesondere am Beispiel der Östrogene demonstriert werden (starke Unterschiede zwischen niedriger und hoher Konzentration). Ebenso war die Konzentration bei Anwendung von Kohlenwasserstoffen der Fettsäurereihe C_5 - C_{18} auf die Meerschweinchenzitze entscheidend. Man trennt grundsätzlich eine Konzentrationsabhängigkeit 1. Art, wobei mit fallender Konzentration der Verbreiterungseffekt rasch absinkt, und eine Konzentrationsabhängigkeit 2. Art, wobei ober- und unterhalb eines eng limitierten Konzentrationsbereiches der Verbreiterungseffekt rasch absinkt.

4. Auch die Art des verwendeten Lösungsmittels ist auf die Akanthose von Einfluß[44].

5. Weiterhin ist die chemische Konstitution[46] der verwendeten Substanzen zu erwähnen. So sind Benzyl-Gruppen, Zahl und Lage mehrfacher Doppelbindungen, Länge der Kohlenstoffketten beeinflussend. Zwischen den struktur- und stereoisomeren Stoffen ließen sich keine Unterschiede feststellen.

6. Von Einfluß ist weiterhin, ob man eine lokale, subkutane oder perorale Applikation bevorzugt; man wird jeweils

verschiedene Ergebnisse erhalten[1]. Bei subkutaner Verabreichung von Vitamin A verhinderte eine dermal-epidermale Barriere das Entstehen einer Akanthose.

7. Letztlich muß die Frage der prolongierten Einwirkung und sogenannten Gewöhnung[44, 1] zur Diskussion gestellt werden. An der Flanke der Meerschweinchen sieht man für Substanzen ohne Hormoncharakter keine Gewöhnung. Das Reaktionsvermögen der Epidermis bleibt erhalten. Für 40 %-iges Benzylbenzoat findet sich nach 20-tägiger Verabreichung, für Vaseline, Chrysarobin, Ichthyol, Lanolin nach 30-tägiger und für Vitamin A selbst nach 80-tägiger Verabreichung keine Veränderung. Die Akanthose bleibt bestehen. An der Zitze stellt man für Stoffe ohne Hormoncharakter keine Steigerung der Mitosen bei dreimaliger Applikation fest[30]. Es liegt hier also eine Gewöhnung vor, und zwar unspezifischer Art, nicht nur gegen den ursprünglich verabreichten Stoff. Erst durch Östrogen ließ sich auf der akanthotischen Haut ein neuer Mitoseschub erzielen. Dies charakterisiert die Zitze als spezifisch präpariertes, östrogensensibles Erfolgsorgan.

Von KESPER-KÖRFER (Inaugural-Dissertation 1965/66, Marburg) wurde dieser Frage erneut nachgegangen. Es wurde die Auswirkung einer prolongierten Applikation von Östrogen (2 γtgl. über 9 Tage) auf die Epidermisverbreiterung untersucht. Es tritt dabei eine Gewöhnung ein, denn nach neunmaliger Applikation ließ sich kein größerer Akanthose-Faktor feststellen als nach einmaliger Applikation. Hinzu kommt sicherlich eine Konzentrationsabhängigkeit 2. Grades. Insgesamt wurde durch die neunmalige Applikation mehr Östradiol verabreicht als bei der einmaligen. Trotzdem oder gerade deshalb liegt der Akanthose-Wert eher niedriger.

HEITE und KOCH[16] stellten fest, daß die Ergebnisse mit den klinischen Erfahrungen hinsichtlich der Verträglichkeit der untersuchten Rohstoffe und Rohstoffgemische in einer solchen Übereinstimmung stehen, daß der Akanthose-Test durch Versuche an Meerschweinchen die Prüfung der Hautindifferenz von Salbengrundlagen zuläßt. Entsteht keine Epidermisverbreiterung, so macht dies eine Indifferenz des Stoffes gegenüber der menschlichen Haut wahrscheinlich.

BERRES, GROSS, HÖFS, TUNGER und SCHAAF empfehlen, den Akanthose-Test zur Prüfung von Salben und Salbengrundlagen auf ihre Hautverträglichkeit und dermato-therapeutische Wirkung zu benutzen.

Der akanthogene Effekt einer Substanz ist nicht an ihre Reizfähigkeit gebunden (VONKENNEL[58, 59]).

Nach MIESCHER[10] ist anzunehmen, daß die Koryokinese nicht auf einer direkten Wirkung der geprüften Stoffe auf die in Teilung tretenden Zellen beruht, sondern über den Weg einer zytotoxischen Schädigung der näher zur Epidermisoberfläche gelegenen Zellen. So erklärt sich die Wirkung des Chrysarobin wie auch die Wirkung einer UV-Strahlung, welche eine von der Oberfläche zur Tiefe fortschreitende Schädigung der Epidermiszellen hervorruft.

Nach BERRES[2] soll die Akanthose von der Permeationsgröße der getesteten Substanz abhängig sein. Die Epidermisverbreiterung wäre damit ein Produkt aus der der Sekretstauung folgenden Quellung der Epidermis, die von einem verminderten Zellabbau bei gleichbleibender Zellregeneration begleitet ist (physikalische Salbeneigenschaft). Da oft ein hoher Akanthose-Faktor mit entzündlichen Veränderungen kombiniert ist, drängt sich die Vorstellung von einer zusätzlichen chemischen Irritation auf (HÖFS und TUNGER[21]). Auch der Verlauf der entzündlichen Veränderungen spricht für

zusätzliche chemische Eigenschaften. Bis zum 10. Tag nehmen die entzündlichen Veränderungen zu, um dann abzuklingen mit Annäherung an eine mittlere Akuitätsstufe. Dies läßt die Vermutung aufkommen, daß äußere Reize durch die sich bildende Akanthose nicht mehr bis in das Corium gelangen können, um entzündliche Veränderungen hervorzurufen (HÖFS und TUNGER[21]).

Zusammenfassend kann über Aufgabe, Zweck und Ergebnisse des Akanthose-Testes gesagt werden, daß der Akanthose-Test zur

Feststellung einer Hautdifferenz bzw. Indifferenz lokal applizierter Stoffe und zur

Ermittlung von Stoffen mit spezifischer dermatotroper Wirkung (z. B. weibliche Sexualhormone)

dient.

B. Verhinderung der Akanthose-Entstehung

1. Durch Resochin läßt sich, wie STEIGLEDER und SCHULTIS festgestellt haben[54], eine Epidermisverbreiterung verhindern, die sonst durch verschiedene Externa ausgelöst werden kann. Möglicherweise wirkt Resochin auf die oberflächlichen Hautgefäße[54], wodurch infolge veränderter Durchblutungsverhältnisse eine Akanthose unterbleibt.

2. Cortison und Prednisolon vermögen nach STUDER und FREY[56] eine Akanthose und erhöhte mitotische Aktivität, bedingt durch Vitamin A oder Testosteronproprionat, zu verhindern. An der ruhenden Epidermis führt Cortison zur Atrophie und Hemmung der Mitosen. Damit ist gezeigt, daß Cortison nicht nur mesenchymale Gewebe beeinflußt, sondern auch einen ektodermal-epithelialen Angriffspunkt hat, denn das Corium zeigt sich zunächst nicht beteiligt.

3. Während Hormoestrol an der Meerschweinchenzitze eine Akanthose und einen Mitoseschub bewirkt, konnte GOLAY[14] nach vorheriger Bestrahlung mit 800 r eine starke Verminderung des durch Hormoestrol erzeugten Mitoseschubes bei gleichbleibender Akanthose feststellen. Diese "Akanthose" ist eine Pseudoakanthose, die durch Zellschwellung bedingt ist. Röntgenstrahlen schwächen die epidermopoetische Aktivität so stark, daß nachfolgend aufgetragene Substanzen, die in der Regel einen starken Wachstumsreiz auf die Epidermis ausüben, nicht wirksam werden. Sie üben nur noch einen Reiz aus und erzeugen ein intra- und interzelluläres Ödem.

C. Antiakanthotische Wirkung an der verbreiterten Epidermis

1. DUNAIF und FINERTY[12] beobachteten an der Rattenflanke eine Verringerung der Epidermisbreite und niedrigere Mitosezahl, nachdem sie die Tiere ovariektomiert hatten. Durch kleine Mengen Östrogen, lokal oder subkutan verabreicht, blieb die antiakanthotische Wirkung aus, nicht dagegen bei hohen Dosen Östrogen.

2. Enzyminhibitoren konnten nach WERLE[60] ebenfalls zu einer Akanthoseverminderung führen. Dabei fand sich die stärkste Wirkung für solche Stoffe, die das Zytochromsystem hemmen und für Stoffe, die die Sulfhydryl-Gruppen der verschiedenen Fermente blockieren. Die Wirkung eines Stoffes auf die Epidermisdicke wird - bei lokaler Applikation auf die Haut - durch das Gleichgewicht seiner antiakanthotischen und hautirritierenden Wirkung bestimmt. Die antiakanthotische Wirkung kann dabei sehr leicht durch den hautirritierenden Effekt der in höherer Konzentration zur Anwendung kommenden Substanzen überdeckt werden. In der Annahme, daß sich bei der Wahl unterschiedlicher Konzentrationen antiakanthotischer und hautreizender Effekt nicht gleichsinnig ändern, bestünde eine Aussagemöglichkeit über die Wirkungsweise der getesteten Substanzen.

D. Verwendung von Cytostatica zur Bestimmung der mitotischen Aktivität

Unter der Dustin-Reaktion wird die Anschoppung von Mitosen, und zwar im Metaphasenstadium 9 1/2 Stunden nach Injektion von 50 γ Colchicin auf 100 Gramm Lebendgewicht, verstanden. Colchicin arretiert in Gang befindliche Mitosen durch Unterdrückung der Spindelbildung, was eine Anhäufung von Zellen im Metaphasenstadium zur Folge hat.

HEITE und ULRICH[18] konnten zeigen, daß die Bestimmung der Zellzahl und Mitoserate notwendig ist, um den Entstehungsmechanismus einer Akanthose zu klären. Die Autoren erzeugten eine Röntgenakanthose. Dabei zeigte sich, daß durch die Colchicin-Injektion eine Beeinflussung der Epidermisbreite und auch der Zellzahl eintreten kann. Die Autoren empfehlen daher, Epidermisbreite und Zellzahl einerseits und die Mitoserate andererseits in getrennten Versuchsserien zu bestimmen.

HEITE und KOCH[16] konnten bei der Kapselakanthose keinen Unterschied zwischen der Serie mit und ohne Colchicin feststellen, die Kapselakanthose brach unter Colchicin-Injektion nicht zusammen.

STUDER und FREY[56] zählten die Mitosen ohne Colchicin-Blockade, also die Spontanmitosen, aus.

BRUN, BUJARD, JADASSOHN, ECHERBULICZ, PAILLARD und GAUDIN konnten bei Untersuchung mit Colchicin eine positive stathmokinetische Reaktion nach Dustin mit Hilfe des Nipple-Tests erzeugen. Sie sahen zahlreiche colchicinisch genannte pyknotische Mitosen in der Epidermis einer zuvor mit Östrogen lokal behandelten Brustwarze eines ♂ Meerschweinchens. Durch

Austausch des Azetyl-Restes von Colchicin durch einen Formyl-Rest wird die stathmokinetische Wirkung vergrößert, gleichzeitig aber auch die Toxizität. Die übrigen geprüften Derivate von Colchicin zeigten keine stathmokinetische Wirkung.

BRUN, BUJARD, JADASSOHN, GOLAY, SCHAAF und GROSS, GAUDIN, ISLER, HEITE und KOCH[5, 7, 9, 13, 14, 16, 26, 30, 31] führten im Akanthose-Test eine subkutane Injektion von Colchicin 9 1/2 Stunden vor der Tötung der Tiere durch in einer Menge von 50 γ /100 Gramm Lebendgewicht. Die hemmende Wirkung des Colchicins auf den Ablauf der Mitose, d. h. die Blockierung in der Metaphase, ist seit den Arbeiten von JACOBY und DUSTIN allgemein bekannt[51]. Da das Colchicin sehr stark toxisch wirksam ist, haben SCHÖR, LOUSTALOT und GROSS[37, 51] verschiedene weitere Alkaloide aus Samen, Blüten und Zwiebeln der Herbstzeitlose eingehender untersucht. Sie stellten fest, daß sich Toxizität und hemmende Wirkung auf die Zellteilung in vitro nicht bei allen Substanzen gleichsinnig verhalten. Colcemid beeinträchtigt den Teilungsvorgang im wesentlichen in gleicher Weise wie Colchicin. Aus dem Kern entwickeln sich zwar die Chromosomen in anscheinend normaler Weise (Prophase), jedoch kommt es nicht zur Ausbildung der Spindel. In der Metaphase sind die einzelnen Chromosomen zwar deutlich voneinander abzugrenzen, sie weichen jedoch nicht auseinander, sondern verklumpen (Chromosomenpyknose).

Colcemid beeinflußt trotz gleich starker antimitotischer Wirkung in vitro die Zellteilung am Tier bei parenteraler Gabe erst in wesentlich höheren Dosen als Colchicin.

E. Chemie und Wirkung verschiedener Teere, insbesondere des Ichthyol als Vertreter der Schieferteere

Teere werden gewonnen durch trockene Destillation von:

1. Laub- und Nadelhölzern (Holzteere),
2. Kohle (Steinkohlenteere),
3. bituminösen Schiefern (Schieferteere).

Während man so grundsätzlich drei Arten von Teersubstanzen unterscheiden kann, werden in der vorliegenden Arbeit Untersuchungen lediglich unter Verwendung von Ichthyol als Vertreter der Schieferteere durchgeführt.

SCHAAF[42] untersuchte einen nativen und in Fraktionen zerlegten Steinkohlenteer. Er stellte eine Akanthose fest. Unter 250° C siedende saure und basische Anteile waren wirksam. Weiterhin konnten SALFELD und ORTH[49] für Steinkohlenteer, Birkenholzteer, Buchenholzteer, Ichthyol und Tumenol in unverdünnter Konzentration eine akanthotische Epidermisverbreiterung feststellen neben unterschiedlich starker entzündlicher Reaktion. Es handelt sich dabei um eine Proliferationsakanthose. Von SALFELD und HOOS[50] wurden obig aufgeführte Teere in 10 %-iger Konzentration an der normalen Meerschweinchenhaut untersucht. Wie schon für die unverdünnten Ausfertigungen festgestellt, konnte auch hier für Steinkohlenteer und Ichthyol eine mehr interfollikuläre Akanthose, bei Birkenholzteer und Tumenol eine fast nur auf die Follikelanteile beschränkte Akanthose festgestellt werden. Der Ort der Akanthose kann also nicht von physikalischen Substanzeigenschaften, als vielmehr von vorerst nicht näher zu verifizierenden Komponenten abhängig gemacht werden. Die Akanthose von den untersuchten Teeren und Schieferölen ist in ihrem Ausmaß abhängig von der Konzentration.

Die 10 %-igen Konzentrationen erzeugen eine um Wesentliches verringerte Akanthose als die reinen Substanzen. Nur für Steinkohlenteer wurde ein gleiches Verhalten bei 100 %-iger und 10 %-iger Konzentration gefunden. Erklärt wird die infolge Teer-Applikation entstehende Akanthose durch den hautirritierenden Effekt. Während damit eine Aussagemöglichkeit über die Verträglichkeit eines Externums gegeben ist, scheint ein Zusammenhang von akanthotischer und therapeutischer Wirkung nicht zu bestehen, da eine Zuordnung einer der Gewebsveränderungen zur therapeutischen Wirkung nicht möglich ist. KÖRFER (Inaugural-Dissertation 1965, Marburg) stellte für 100 %-iges Tumenolammonium und Birkenholzteer nach anfänglicher Depression einer zuvor tierexperimentell erzeugten Akanthose eine deutliche akanthogene und entzündliche Reizwirkung fest; für 10 %-ige Lösungen eine Verringerung der Epidermisbreite und Rückbildung der entzündlichen Reaktionen.

KESPER (Inaugural-Dissertation 1965, Marburg) konnte für Steinkohlenteer in 100 %-iger Konzentration eine Reduktion der Akanthose bis zum 9. Tag nach Beginn der Teer-Applikation feststellen. Am 11. Tag zeigte sich eine Akanthose und entzündliche Reizerscheinung sowohl für eine 8- als auch 20-tägige Applikationsdauer. Für 100 %-iges Ichthyol ließ sich eine Verstärkung der Akanthose und entzündlichen Reizerscheinungen vom 2. Tag an nachweisen. Histologisch sah man eine Hyperkeratose und gesteigerte Mitoserate. Dagegen zeigte das Ichthyol in 10 %-iger Konzentration eine Reduktion der Akanthose und entzündlichen Reizerscheinung. Die Mitoserate war gesenkt, es konnte keine Hyperkeratose nachgewiesen werden.

Aus diesen Arbeiten ließ sich soviel schon für die Therapie sagen, daß Teere die Akanthose verstärken und einen Reizfaktor für die Haut darstellen, wenn sie unverdünnt

angewandt werden. Dagegen zeigen sich die niedrigeren Teer-Konzentrationen günstiger für die Therapie. Sie stellen keinen wesentlichen Reiz für die Haut dar und reduzieren die Akanthose und entzündlichen Erscheinungen.

Ichthyol wurde erstmalig von P. UNNA 1882 in die Therapie eingeführt und in seinen physikalischen, chemischen und dermato-therapeutischen Eigenschaften erkannt. Darüber hinaus wurde das Ichthyol[34] von SCHWENNINGER, FREUND, NEISSER, NUSSBAUM, JADASSOHN und PAGENSTECHER bekannt gemacht.

Ichthyol unterscheidet sich von den anderen Teeren[52] dadurch, daß es schwefelhaltig ist, also in seiner chemischen Beschaffenheit wie auch in seiner pharmakologischen Wirkung[61].

Herstellung

Ichthyol-Rohöl wird aus dem Seefelder Ölschiefer durch Schwelen bei ca. 500° C gewonnen. Dieses Schwelöl, das wasserunlöslich ist, wird durch konzentrierte Schwefelsäure in wasserlösliche Sulfonsäure umgewandelt. Die niedere Schweltemperatur und die Sulfonierung geben die Gewähr dafür, daß keine kanzerogenen Stoffe entstehen. Das Ammoniumsalz dieser Verbindung, eingestellt auf einen bestimmten Trockenrückstand und Schwefelgehalt, ist das handelsübliche Ichthyol.

Pharmakologie

Das Ichthyol-Rohöl ist eine gelbbraune, klare, etwas fluoreszierende Flüssigkeit von starkem, unangenehmem Geruch[52]

mit einem Schwefelgehalt von 10 - 11 %. Das Seefelder Öl besteht zu etwa der Hälfte aus Thiophen-Verbindungen, daneben enthält es noch Kohlenwasserstoffe und Stickstoff-Verbindungen.

Zur vollständigen Bewertung von sulfonierten Schieferölen müssen folgende Daten analytisch ermittelt werden:

1. Trockenrückstand
2. Sulfatschwefel
3. Gesamtschwefel
4. Gesamtammoniak

Ausländische Pharmakopöen[40] haben Mindestforderungen für den Gehalt an Gesamtschwefel, organisch gebundenem Schwefel und den Gehalt an Ammoniumsulfat aufgestellt. Weiterhin kann die Sulfonzahl als Bewertungsgrundlage der Sulfonierungsprodukte schwefelreicher Schieferöle zugrunde gelegt werden[40].

Die Sulfonierungsprodukte enthalten Sulfoxylschwefel, gewonnen durch Sulfonierung des Ausgangsmaterials mit Schwefelsäure. Weiterhin ist im Ammonium sulfobituminosum Schwefel in Form von Ammoniumsulfat enthalten. Die Sulfonierungsprodukte des Schieferöles enthalten zudem einen ölartigen, nicht sulfonierten Anteil, der sulfidischen Schwefel enthält. Da der Gehalt an sulfidisch gebundenem Schwefel als wesentlich für die Wirkung der Präparate anzusehen ist, lag es nahe, das Produkt aus dem Gehalt an nicht-sulfoniertem Öl (dem sogenannten Sulfon) und dem darin enthaltenen Schwefel als Charakteristikum für die Bewertung der Güte zu verwenden.

Dem Ichthyol können folgende Wirkungen nachgesagt werden:

1. Ichthyol, wie auch besonders das Ichthyol-hell, ist eine ausgesprochen oberflächenaktive Substanz.

2. Ichthyol ist hydrotrop, also als Lösungsvermittler für wasserunlösliche Substanzen geeignet.

3. Ichthyol ist stark osmotisch wirksam.

Diese Wirkungen des Ichthyol führen zum schnellen Kontakt mit dem Gewebe, leiten den Austausch von Wirkstoffen in die Wege und lassen unlösliche bzw. schwer lösliche Begleitstoffe daran teilhaben.

Antibakterielle Wirkung

Antiphlogistische Wirkung

Akanthose und Hautreiz

Durch den Akanthose-Test ließ sich zeigen, daß Ichthyol bei lange dauernder Anwendung auf der Haut deutliche, aber stets reversible Veränderungen auslöst. Es wirkt örtlich als verhältnismäßig kräftiger Hautreiz, dessen Stärke mit höherer Konzentration der benutzten Ichthyol-Zubereitung ansteigt.

Hemmung der Talgdrüsensekretion

Daraus resultiert die Anwendung bei allen Erkrankungen des seborrhoischen Formenkreises.

Hemmung der Esterase

Sie ist auf eine Schwefelwirkung zurückzuführen. Möglicherweise resultiert aus der Hemmung der Hautesterasen die Normalisierung der Hauttalg-Zusammensetzung bei Seborrhoikern.

Anwendung

Die äußerliche Applikation von Ichthyol-Präparaten findet Anwendung bei den einfachen, trockenen und nicht ekzematisierten Mykosen und beim seborrhoischen Ekzem. Innerliche Ichthyol-Gaben hemmen die Talgsekretion und verringern sogar in der Regel die Hautdurchblutung. Andererseits zeigen sich Durchblutungsstörungen der Haut gut beeinflußt von Ichthyol-Präparaten, so daß Ichthyol-Ausfertigungen bei der Akrozyanose, der Akne, der Rosazea, bei Pernionen und der Erythrocyanosis crurum puellarum angewandt werden. Darüber hinaus hat sich das Ichthyol bewährt bei Ekzemen und Neurodermien, bei denen der Pruritus im Vordergrund steht (Anal- und Genitalekzem). In der Frage nach der antibakteriellen Eigenschaft findet Ichthyol Anwendung bei oberflächlichen Pyodermien, impetiginisiertem Ekzem, der Sycosis simplex und Impetigo contagiosa.

Das Ichthyol findet bei lichenifizierter Haut auch als Ichthyol-Teer-Gemisch Anwendung.

Grundstoff-Präparate

Es handelt sich dabei um Zubereitungen aus dem Seefelder Ölschiefer ohne Beimengung weiterer medikamentöser Substanzen. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Grundstoff-Präparaten liegen dabei in der unterschiedlichen Aufbereitung.

1. Ichthyol[39]

Die durch die Sulfonierung entstandenen Sulfosäuren werden mit Ammoniak neutralisiert. Es entsteht also das Ammoniumsalz. Ichthyol ist von dunkler Farbe und sirupartiger Konsistenz, mit einem Trockenrückstand von 53 %.

Es ist Grundsubstanz aller dunklen Ichthyol-Präparate. Anwendung findet es in Substanz bei Furunkeln, Pernionen und Insektenstichen.

2. Ichthyol-hell[57]

Nach Wernicke wird die Sulfonierung besonders schonend vorgenommen, dadurch wird das Auftreten dunkler, höher molekularer Sulfosäuren vermieden, so daß Ichthyol-hell in der Farbe etwa dem Ausgangsöl entspricht. Es ist ungefähr 50 mal so hell und infolge kleinerer Moleküle in der Konsistenz wesentlich dünnflüssiger als das Ichthyol. Es ist ebenfalls das Ammoniumsalz mit einem Trockenrückstand von 53 % und Grundstoff aller hellen Ichthyol-Präparate. Die Konzentration von Ichthyol-hell muß um etwa 1/3 niedriger angesetzt werden wegen seiner stärkeren Wirksamkeit.

3. Ichthyol-Sulfon

Unter Sulfonen werden hier die an sich wasserunlöslichen, aber in den klarwasserlöslichen sulfonierten Schieferöl-Präparaten durch Ammoniumsalze der Sulfosäuren in Lösung gehaltenen Anteile der verarbeiteten Schieferöle verstanden. Sie enthalten also entsprechend dem Charakter des Ausgangsmaterials einen höheren oder geringeren Prozentsatz von organisch gebundenem Schwefel[61]. Durch die Schwefelsäure dürfte eine Veränderung dieses Schieferöl-Anteiles eingetreten sein, wahrscheinlich eine oxydative Veränderung. Darum wählte man den Namen "Sulfon". Mit dem eigentlichen Sulfon im streng chemischen Sinn ($R_2 - S \overset{=O}{=O}$) hat das nichts zu tun, obwohl nicht ausgeschlossen ist, daß Verbindungen dieses Typs im "Sulfon" enthalten sind.

F R A G E S T E L L U N G

Da unsere Kenntnisse von der Wirksamkeit verschiedener Externa noch sehr lückenhaft sind, wurde versucht, mit Hilfe des Akanthose-Testes einen Einblick in das Verhalten der Epidermis unter verschieden konzentrierten Ichthyol-Ausfertigungen zu geben.

Es sollen in dieser Arbeit die Ichthyol-Präparate

1. Ichthyol-Sulfon hell 10 %
2. Ichthyol-Sulfon hell 5 %
3. Ichthyol-Sulfon 10 %

in ihrer Wirkung auf eine zuvor erzeugte Akanthose an der Meerschweinchenzitze erprobt werden.

Methodisches Vorgehen

1. Erzeugung einer Akanthose

Es wurde mit Östradiol, gelöst in Azeton in einer Konzentration von 2 γ/ccm, eine Akanthose an der Meerschweinchenzitze erzeugt. Diese Methode wurde gewählt, weil Östradiol an der Meerschweinchenzitze eine ausgeprägte Akanthose erzeugt, die zudem von langer Dauer ist. Es wurden weibliche Meerschweinchen mit einem Gewicht um 250 Gramm verwandt.

Es wurde die rechte Zitze mit der Östradiol-Lösung behandelt die linke diente zur Kontrolle und wurde nur 1 Minute lang gerieben. Das Verhalten der Tiere zeigte sich durch diese Behandlung in keiner Weise beeinflußt. Die Tiere nahmen beständig an Gewicht zu, ihr Verhalten war völlig unauffällig.

Um den Grad der Akanthose bestimmen zu können, erfolgte die Tötung der Tiere durch Nackenschlag und die Entnahme der

Zitzen am 10. Tag, also einen Tag nach Absetzen der Östradiol-Behandlung.

2. Nachdem so zunächst beide Zitzen durch die Östradiol-Applikation akanthotisch verdickt worden waren, erfolgte die Applikation des Ichthyol-Präparates auf die linke Zitze, während die rechte Zitze ohne Substanz entsprechend als Kontrollzitze behandelt wurde. Die erste Applikation des Ichthyol-Präparates erfolgte am 10. Tag (wieder jeweils unter Reiben mit dem Fingerling für 1/2 Minute). Insgesamt wurde das Ichthyol-Präparat an 8 aufeinanderfolgenden Tagen appliziert. Die Entnahme erfolgte in den Hauptversuchen am 2., 3., 9., 11., 16. und 30. Tag nach Beginn der ersten Ichthyol-Applikation. Wieder wurden für jeden Versuchstag 4 Tiere herangezogen, also für 6 Versuchstage 24 Tiere pro Serie.

Entnahme der Zitzen und histologische Aufarbeitung

Die Tiere wurden an den entsprechenden Tagen jeweils zur gleichen Uhrzeit durch Nackenschlag getötet. Dann erfolgte die Entnahme der beiden Zitzen samt Areola. Die Zitzen wurden auf Pappe aufgelegt und an vier Punkten in maximal gedehntem Zustand mit Stecknadeln aufgeheftet, unter Vermeidung einer Kompression und möglichst linearer Ausrichtung der Zitzen. Daraufhin kamen die Präparate für 24 Stunden in 10 %-iges Formalin und wurden weiter nach HEITE und ROMMEL[17] aufgearbeitet.

1. Tag: Alkohol 50 % 3 Stunden - 60 % 3 Stunden - 70 % 3 Stunden - 80 % 3 Stunden - 90 % über Nacht.

2. Tag: Alkohol 96 % (I) 3 Stunden - 96 % (II) 3 Stunden - 100 % 3 Stunden - Methylbenzoat I 3 Stunden - Methylbenzoat II über Nacht.

3. Tag: Methylbenzoat III 3 Stunden - Benzol 10 Minuten - Benzolparaffin 30 Minuten - weiches Paraffin I 2 Stunden - weiches Paraffin II 2 Stunden - hartes Paraffin II 2 Stunden.

Beim Einbetten der Präparate in Paraffinblöcke wurde wiederum darauf geachtet, daß die Zitzen möglichst längs zur späteren Schnittseite ausgerichtet waren.

Zu vergleichende Präparate eines Versuchstages wurden immer gleichzeitig aufgearbeitet. Das Schneiden der Paraffinblöcke erfolgte mit normierter Messereinstellung auf 7 µ. Von jeder Hautprobe wurden vier 7 µ dicke Schnitte zur späteren Messung herangezogen. Die Färbung der Präparate erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin, danach wurden die Präparate mit Eykitt eingedeckt.

Zur Beurteilung der Wirkung der Ichthyol-Präparate auf die Epidermisverbreiterung wurden folgende Bestimmungen durchgeführt:

1. Die Epidermisdicke wurde okularmikrometrisch gemessen. Nach HEITE und RITTER[20], die sehr ausführlich zur Arbeit von OBERSTE-LEHN und WIEMANN[38] Stellung nehmen, wird der Abstand zwischen unterem Rand der Basalzellschicht und oberem Rand des Stratum granulosum gemessen. Diese relative Dickenangabe in okularmikrometrischen Einheiten ist ausreichend, da man sich bei der Auswertung sowieso des Verhältnisses zwischen behandelter und unbehandelter Haut bedient.

2. Die Dickenbestimmung des Stratum corneum wurde vernachlässigt, da nach HÖFS und TUNGER[21] Aufsplitterungen und teilweise ein völliges Fehlen des Stratum corneum okularmikrometrische Messungen unmöglich machen. Bei der Beschreibung des histologischen Bildes wurde das Stratum corneum mit berücksichtigt.

3. Eine Bestimmung der Zellagenzahl im Stratum spinosum wurde durchgeführt. Sie ist nach HEITE und ULRICH[18] notwendig zur Beurteilung einer Akanthose. Man kann dabei entweder nach BERRES und SCHAAF[2, 3] die Anzahl der Zellagen im Stratum spinosum bestimmen oder nach HEITE, ULRICH und KOCH[16, 18] die Anzahl der Zellen, bezogen auf eine bestimmte Fläche, auszählen.

4. Die Bestimmung der Zellagenzahl im Stratum granulosum dient zur Klärung der Frage nach der Hyperkeratose. Kann doch ebenso wie bei der Akanthose eine Proliferations- oder eine Retentionshyperkeratose vorliegen.

5. Die Bestimmung der Mitoserate im Stratum basale und unteren Stratum spinosum ist ohne vorherige Colchicin-Blockade sehr ungenau, da die Zahl der spontanen Mitosen sehr gering ist. In dieser Arbeit wurde diesem Problem ein besonderer Absatz eingeräumt und in der Serie III die Mitoserate nach der Dustin-Methode bestimmt.

6. Das histologische Bild der Epidermis und des Coriums gibt ebenfalls Aufschluß über die Art der Akanthose und den hautirritierenden Effekt des Ichthyol-Präparates.

Die Dickenmessung der Epidermis erfolgt an jedem der vier Schnitte an zehn Einzelstellen, und zwar nur an der Zitze selbst und an gerade geschnittenen Stellen. Man gewinnt so 40 Einzelwerte, von denen ein Mittelwert gebildet wird. Da weiterhin für jeden Versuchstag vier Tiere zur Verfügung stehen, resultiert letztlich der Mittelwert für jeden Versuchstag aus 4 x 4 x 10 Einzelwerten. HEITE und RITTER[20] gehen dem methodischen Vorgehen und der Auswertung im Akanthose-Test kritisch nach und beziehen Stellung zur Arbeit von OBERSTE-LEHN und WIEMANN[38]. Sie weisen darauf hin, daß die Schnittrichtung in

Bezug zu den Haarreihen zwar beachtenswert, aber an der Meerschweinchenzitze erstens ohne Bedeutung und zweitens auch an der Flanke nicht von so wesentlichem Einfluß ist. Die Anzahl der Meßstellen legen die Autoren mit 25 Einzelmessungen als signifikant für den Durchschnittswert der Epidermisbreite fest. SCHAAF und GROSS führen in ihren Arbeiten 40 Einzelmessungen an. Um den Einfluß einer Dehnung bzw. spontanen Schrumpfung des excidierten Hautstückes auszuschalten, empfehlen HEITE und RITTER[20], die Hautproben auf ein Stück Pappe aufzulegen und in einem maximal gedehnten Zustand mit der Pappe in die Fixierungsflüssigkeit zu geben. Eine Kompression sollte dabei tunlichst vermieden werden. Bei Befolgung dieser Faktoren lassen sich nach HEITE und RITTER bei der okularmikrometrischen Messung der Epidermisdicke exakte, gut reproduzierbare Ergebnisse erzielen. HEITE, LUDWIG und PLAUT[19] stellen folgende Forderungen zur Messung der Epidermisdicke auf:

1. Die Meßstelle soll mindestens eine Follikelbreite vom Haarbalg oder einer Talgdrüse entfernt liegen.

2. Die Basalzellschicht darf nicht schräg angeschnitten sein.

3. Das Stratum granulosum darf nicht schräg angeschnitten sein.

4. Bevorzugt werden solche Meßstellen, bei denen unmittelbar unter der Epidermis Kapillaren erkennbar sind.

Rechnerische Auswertung

Im Vorversuch wird zunächst der Akanthosefaktor bestimmt, der das Verhältnis der Epidermisdicke von der behandelten Zitze zur unbehandelten Kontrollzitze ausdrückt. Liegt er über 1, so hat die behandelte Seite eine Verdickung der Epidermis erfahren.

$$A.F. = \frac{\text{Mittelwert der Epidermisdicke der mit Östradiol behandelten Zitze}}{\text{Mittelwert der Epidermisdicke der ohne Östradiol behandelten Zitze}}$$

Da nun in den Hauptversuchen zunächst an beiden Zitzen eine Akanthose erzeugt wurde, bevor sie eine Behandlung mit einem Ichthyol-Präparat erfuhren, sprechen wir jetzt vom sekundären Akanthosefaktor. Liegt er über 1, so hat die Epidermis durch die Ichthyol-Applikation eine Verdickung erfahren. Liegt er unter 1, so hat die Ichthyol-Behandlung zur Verdünnung der zuvor akanthotischen Haut geführt.

$$s.A.F. = \frac{\text{Mittelwert der Epidermisdicke der mit Ichthyol behandelten Zitze}}{\text{Mittelwert der Epidermisdicke der nur mit Östradiol behandelten Zitze}}$$

E R G E B N I S S E

Histologisches Bild der normalen Meerschweinchenhaut

Makroskopisch: Die Meerschweinchenzitzen zeigen eine sehr geringe Größe mit einer Länge von 1 - 3 mm und einer Breite bis zu 1 mm.

Mikroskopisch: Auf der Kuppe der Zitze stellt sich der Milchgang dar, in den das Stratum corneum hineinragt und stärker ausgebildet ist als an der übrigen Oberfläche. Das Stratum corneum besteht aus einer vollkommen verhornten, intensiv rot gefärbten Schicht. Das beim Menschen an das Stratum corneum anschließende Stratum lucidum fehlt beim Meerschweinchen. An das Stratum corneum schließt sich unmittelbar das Stratum granulosum an. Es besteht aus 1 - 2 Zellagen mit länglich ausgerichteten Einzelzellen, die zum Stratum spinosum hin eine mehr rundliche Form annehmen. Die Zellgrenzen und ein Zellkern sind nicht immer deutlich erkennbar. Das Stratum spinosum besteht aus 5 - 6 Zellagen. Die Zellen sind locker geschichtet, die Zellkerne haben eine retikuläre Innenstruktur und einen deutlichen Nucleolus. Man sieht keine Interzellularbrücken. Im unteren Anteil des Stratum spinosum zeigen sich die Zellen reihenförmig, senkrecht zur Epidermisoberfläche ausgerichtet, und haben eine mehr längliche Form. Die Form der Zellkerne ist rund bis oval, sie zeigen eine gröbere, körnige bis retikuläre Innenstruktur. Vereinzelte Mitosefiguren finden sich im unteren Stratum spinosum. An das Stratum spinosum schließt sich das einreihige Stratum basale an und bildet mit ihm das Rete Malpighi. Die langgestreckten, senkrecht zur Oberfläche stehenden Zellen bilden eine klare Grenze zum Corium. Die Menge der Pigmentgranula und der Melanozyten zeigt einen parallelen Verlauf zum Haarkleid des Tieres. Das Corium weist normale Bindegewebsstrukturen auf mit stark rot gefärbten, welligen Faserzügen. Der Faserverlauf geht im wesentlichen der

Längsrichtung der Zitze parallel, teilweise sind die Fasern überkreuzt. Der Zellgehalt des Coriums, bestehend aus polygonalen und spindeligen Zellen, wechselt etwas von Tier zu Tier.

Histologisches Bild nach 9-tägiger Behandlung mit Östradiol

Makroskopisch: Die Zitzen haben eine 2- bis 3-fache Länge (von 3 - 6 mm) angenommen. Verdickt in der Breite sind die Zitzen ebenfalls auf das Doppelte bis Dreifache (bis Vierfache) (1 - 3 mm). Auch beim Reiben fühlen sich die Zitzen bereits ab 3. Versuchstag härter an.

Der Akanthosefaktor zeigt am 10. Tag mit einem Wert von 2,18 die deutliche Verdickung auf der mit Östradiol behandelten Seite an. (Siehe folgende Tabelle.)

Tier	rechte, mit Östradiol behandelte Seite		linke, unbehandelte Seite		A.F.
Zellagen	Str. gran.	Str. spin.	Str. gran.	Str. spin.	
1 s	2 - 3	9 - 11	1	4 - 5	1,98
2 D	3 - 4	11 - 13	1 - 2	5 - 6	2,26
3 g	3 - 4	10 - 12	1 - 2	5 - 6	2,16
4 schw.	4 - 5	12 - 14	1 - 2	6	2,30
Mittelwert	3 - 4	10 - 13	1 - 2	5 - 6	2,18

Mikroskopisch: Das Stratum corneum hat sich 24 Stunden nach der letzten Östradiol-Applikation auf das Doppelte bis Dreifache verdickt. Die Zellen finden sich z. T. stärker aufgelockert und vom Stratum granulosum abgehoben (Artefakt).

Der Milchgang ist ebenfalls von starken Hornmassen angefüllt. Das Stratum granulosum zeigt jetzt 3 - 4 Zellagen von teils ovaler, teils polygonaler Begrenzung. Im Stratum spinosum finden sich 10 - 12, teilweise auch bis zu 14 Zellagen. Die Zellen sind deutlich vergrößert und haben klare Zellgrenzen. Durch ein interzelluläres Ödem sind die Zellen im oberen Teil des Stratum spinosum lockerer geschichtet. Die Interzellularbrücken treten deutlich zutage. Das Stratum basale zeigt große, senkrecht zur Epidermisoberfläche gestellte Zellen mit unscharfen Zellgrenzen. Hier finden sich 1 - 2 Zellagen. Die Grenze zum Corium ist unscharf gezeichnet. Das Corium ist insgesamt faserreicher und zellreicher geworden. Rundzellinfiltrate ziehen straßenförmig vom Corium in die Epidermis. Auch ist das Corium capillarreicher geworden, z. T. zeigen sich die Capillaren strotzend mit Blut gefüllt.

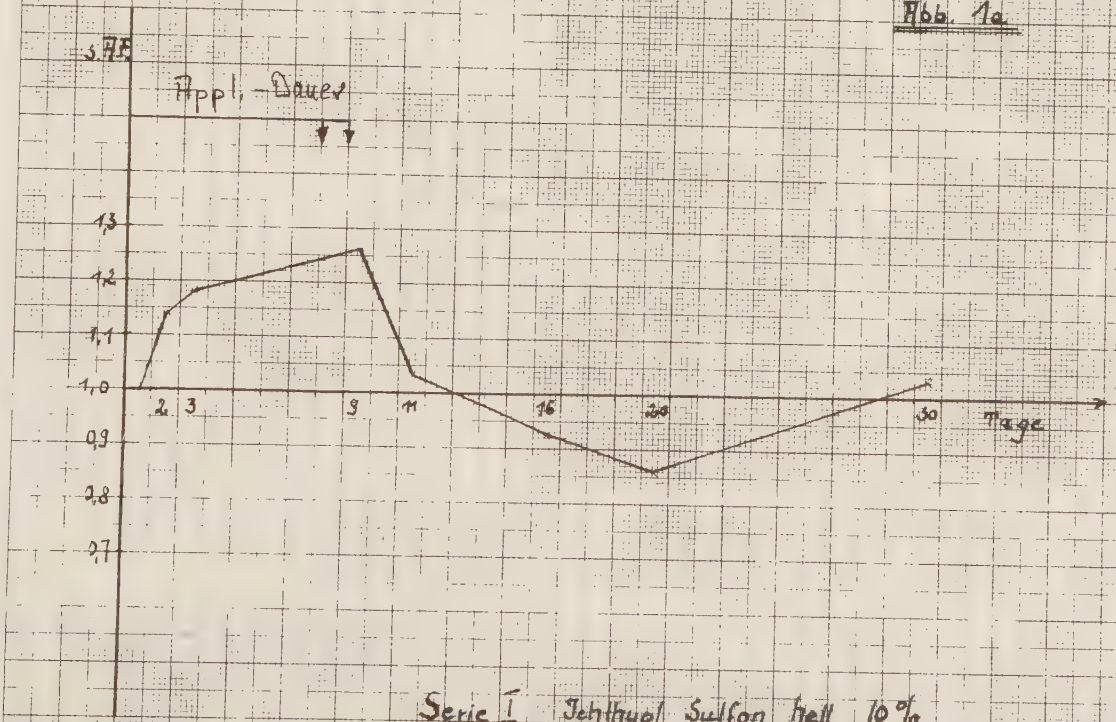
Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß nach 9-maliger Östradiol-Applikation eine starke Epidermisverbreiterung mit einem AF von 2,18 eingetreten ist, die erklärt werden muß durch eine Zellagenvermehrung im Stratum spinosum. Hinzu kommt ein intrazelluläres und ein interzelluläres Ödem. Es läßt sich eine Proliferationshyperkeratose, angezeigt durch eine Zellagenvermehrung im Stratum granulosum und eine Verbreiterung des Stratum corneum, neben der Proliferationsakanthose nachweisen. Zeichen einer Parakeratose finden sich nicht.

Tabelle 1

Serie I Ichthyol Sulfon hell 10%

Versuchstag	Tier	linke behandelte Seite		rechte unbehandelte Seite		s.H.F.
		Zellagen		Zellagen		
		Str. gran.	Str. spin.	Str. gran.	Str. spin.	
2. Tag	2 s	3 - 4	12 - 14	2 - 3	9 - 10	1.15
	2 w	3 - 4	10 - 13	2 - 3	9 - 11	1.13
	4 w	3 - 4	10 - 12	2 - 3	8 - 10	1.13
	4 b	2 - 3	10 - 12	3	8 - 10	1.15
Mittelwert		3 - 4	11 - 13	2 - 3	8 - 10	1.14
3. Tag	6 w	4 - 5	11 - 13	3 - 4	10 - 12	1.23
	8 s	2 - 3	11 - 13	2	10 - 12	1.20
	8 w	3 - 4	8 - 10	2 - 3	8 - 10	1.09
Mittelwert		3 - 4	10 - 12	2 - 3	8 - 10	1.18
9. Tag	10 w	2 - 3	8 - 11	1 - 2	7 - 9	1.18
	10 ge	1 - 2	9 - 10	1 - 2	8 - 9	1.26
	12 w	2 - 3	9 - 11	1 - 2	8 - 10	1.14
	12 s	1 - 2	9 - 11	1 - 2	8 - 9	1.46
Mittelwert		2 - 3	8 - 11	1 - 2	7 - 9	1.26
11. Tag	14 s	2 - 3	9 - 10	2 - 3	8 - 10	1.08
	14 b	1 - 2	8 - 9	1	8 - 9	0.87
	16 w	1 - 2	8 - 9	1 - 2	8 - 9	1.09
	16 s	1 - 2	8 - 9	1 - 2	7 - 8	1.05
Mittelwert		1 - 2	8 - 9	1 - 2	7 - 9	1.03
16. Tag	18 w	1 - 2	7 - 8	1 - 3	9 - 10	0.72
	18 b	2 - 3	7 - 8	1 - 2	9 - 10	0.92
	20 b	1 - 2	6 - 7	1 - 2	6 - 7	0.98
	20 w	2 - 3	9 - 11	2	8 - 10	1.10
Mittelwert		1 - 2	7 - 8	1 - 2	7 - 9	0.93
20. Tag	22 b	1 - 2	8 - 9	1 - 2	9 - 10	0.93
	22 g	1 - 2	4 - 5	1 - 2	5 - 6	0.79
	24 ge	1 - 2	6 - 7	1 - 2	7 - 8	0.83
Mittelwert		1 - 2	6 - 7	1 - 2	7 - 8	0.86
30. Tag	26 g	1 - 2	7 - 8	1 - 2	6 - 7	1.02
	28 w	1 - 2	7 - 8	1 - 2	7 - 8	1.05

Abb. 1a



Serie I Ichthyol Sulfon hell 10 %

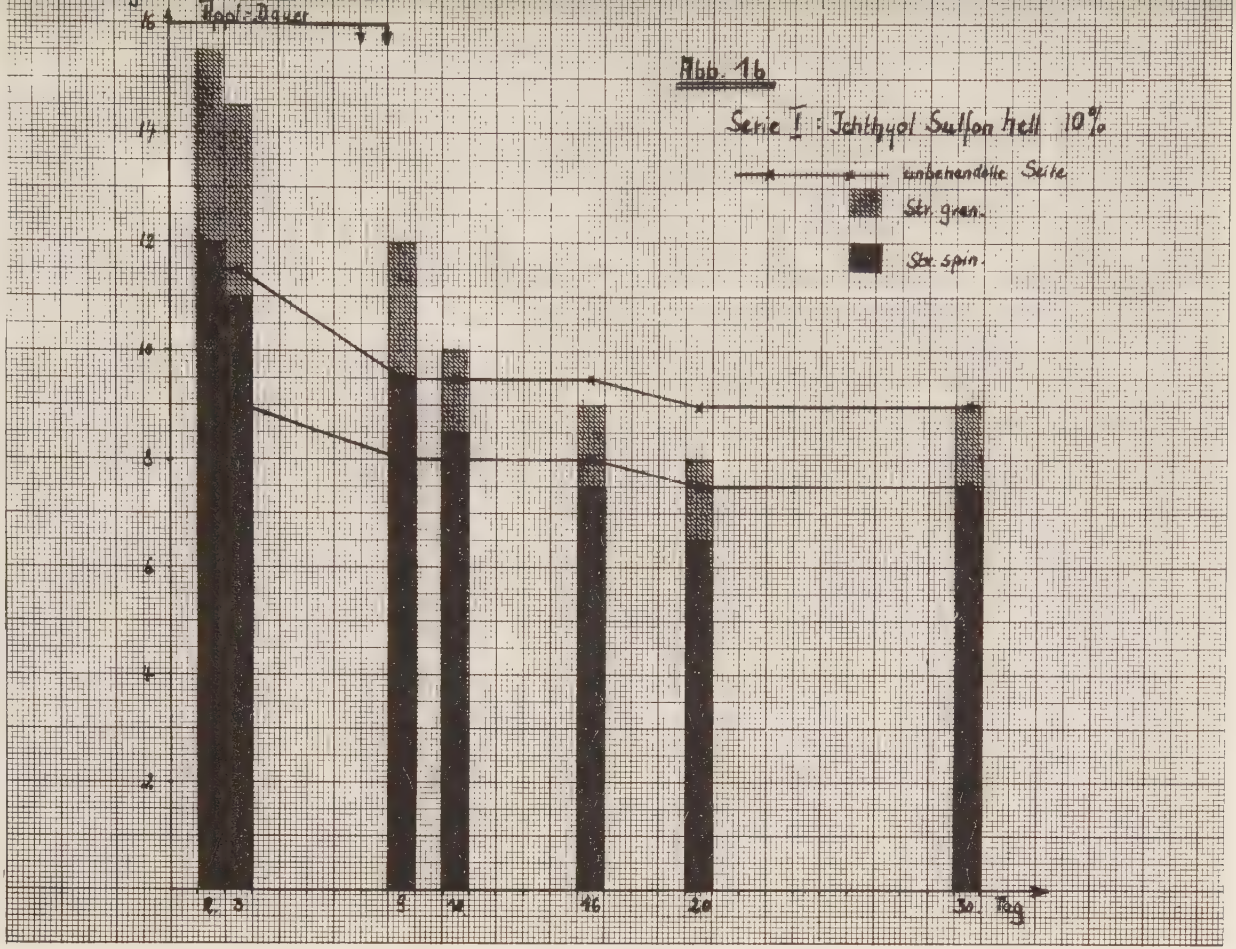


Abb. 16
Serie I: Ichthyol Sulfon hell 10%
unbehandelte Seite
Str. gran.
Str. spin.
Tropf-Dauer
16
14
12
10
8
6
4
2
2
3
8
14
16
20
30
Tag

Makroskopisches und histologisches Bild bei Behandlung mit Ichthyol-Sulfon hell 10 % (siehe Abb. 1a, 1b)

2. Tag (24 Stunden nach der ersten Ichthyol-Applikation)

Der sekundäre Akanthosefaktor zeigt mit einem Wert von 1,14 eine dickere Epidermis auf der behandelten Seite an. Die Dicke des Stratum corneum findet man auf der behandelten Seite doppelt so stark. Das Stratum corneum ist teilweise stärker aufgesplittert und vom Stratum granulosum, das eine gewisse Verbreiterung aufweist, abgehoben (Artefakt). Das Stratum spinosum zeigt ebenfalls mehr Zellagen auf der behandelten Seite an (11 - 13 gegenüber 8 - 10 an der Kontrollzitze). Darüber hinaus besteht ein intrazelluläres und interzelluläres Ödem, wodurch Interzellularbrücken und Zellgrenzen deutlicher sichtbar werden. Die Epidermis-Corium-Grenze wird im Sinne einer Exozytose an einigen Stellen von Infiltratstraßen, die vom Corium in die Epidermis einziehen, durchsetzt. Das Corium zeigt in den oberen und mittleren Anteilen neben einem Faserreichtum ein vorwiegend gefäßgebundenes rundzelliges Infiltrat. Die Gefäße sind erweitert und mit Blut gefüllt. Hin und wieder sieht man zentral getroffene Milchgänge.

3. Tag Der sekundäre Akanthosefaktor ist 24 Stunden nach der zweiten Applikation von Ichthyol-Sulfon hell mit 1,18 noch größer als am 2. Tag.

Das Stratum corneum bietet gegenüber der Kontrolle eine noch deutlichere Verdickung als am 2. Tage. Dagegen ist an der Kontrollseite das Stratum corneum gegenüber dem Vortage in seiner Dicke rückläufig. Das Stratum granulosum zeigt wiederum eine Verbreiterung gegenüber der Kontrollseite. Eine Parakeratose besteht nicht. Die Zellen des Stratum granulosum sind auf der behandelten Seite größer als an der Kontrollseite, die Kerne teilweise deutlich sichtbar. Das Stratum spinosum weist auf der behandelten Seite wieder eine Zellagenvermehrung gegenüber der Kontrollseite auf, jedoch im gleichen Maße

wie am Vortage. Das intra- und auch das interzelluläre Ödem sind stärker ausgeprägt als am 2. Tage. Das Stratum basale besteht aus 1 - 2 Zellagen und zeigt spontane mitotische Figuren wie auch das untere Stratum spinosum. Die Epidermis-Corium-Grenze ist in beiden Präparaten unscharf, von Infiltratstraßen durchsetzt. Das Corium-Bild ist gegenüber dem Vortage nahezu unverändert. Die gefäßgebundenen rundzelligen Infiltrate sind gegenüber der Kontrollseite nicht mehr ganz so stark wie am Vortage.

9. Tag (24 Stunden nach Absetzen der letzten Ichthyol-Applikation, siehe Tafel I)

Der sekundäre Akanthosefaktor hat mit einem Wert von 1,26 an diesem Tage sein Maximum erreicht. Das Stratum corneum zeigt sich nur noch etwa doppelt so dick wie an der Kontrollseite, also mit deutlich rückläufiger Tendenz. Das Stratum granulosum ist auf der behandelten Seite weniger breit als an der Kontrollseite. Das Stratum spinosum weist jetzt auch auf der behandelten Seite eine niedrigere Zellzahl als am 3. Tage auf. Der Unterschied zur Kontrollseite ist aber noch vorhanden, weil auch hier eine weitere Depression stattgefunden hat. Das intra- wie auch das interzelluläre Ödem zeigen an der Kontrollzitze eine starke Reduzierung, nur das interzelluläre Ödem ist noch nachweisbar. An der mit Ichthyol-Sulfon hell behandelten Zitze besteht dagegen das intra- wie interzelluläre Ödem nahezu unverändert. Das Stratum basale besteht auf der behandelten wie der unbehandelten Seite aus einer Zellagenschicht. An der Epidermis-Corium-Grenze ist eine Exozytose nicht mehr nachweisbar. Die Corium-Veränderungen sind im behandelten Präparat stärker ausgebildet. Es besteht neben einem Faserreichtum ein gefäßgebundenes rundzelliges Infiltrat.

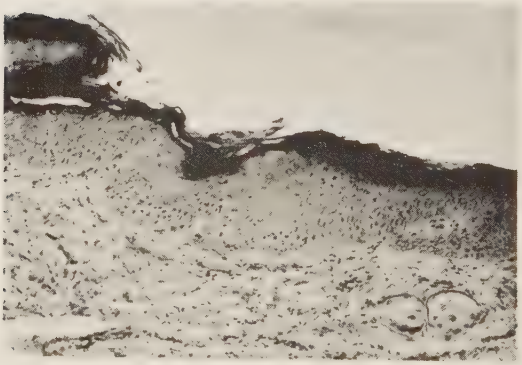
11. Tag (72 Stunden nach Absetzen der Behandlung mit Ichthyol-Sulfon hell)

Der sekundäre Akanthosefaktor liegt mit einem Wert von 1,03 im Bereich der Kontrollseite.

T a f e l I

10 w re

Meerschweinchenhaut, 9 Tage
nach Absetzen einer 9-tägigen
Östradiol-Behandlung
HE-Schnitt, Vergr. 120-fach



10 w li

Meerschweinchenhaut, 1 Tag
nach Absetzen der Östradiol-
Behandlung und 8-tägiger Be-
handlung mit Ichthyol-Sulfon 10 %
HE-Schnitt, Vergr. 120-fach

Das Stratum corneum zeigt auf der behandelten Seite noch eine geringe Akanthose gegenüber der Kontrollseite. Das Stratum granulosum weist insgesamt zur Kontrollseite keinen Unterschied mehr auf. Das Stratum spinosum der Prüfungs- und Kontrollseite beinhalten übereinstimmende Zellagenzahlen. Das intra- wie auch interzelluläre Ödem sind auch auf der behandelten Seite deutlich rückläufig. Ein leichtes interzelluläres Ödem ist jedoch auf der Kontrollseite noch nachweisbar. Das Stratum basale läßt zwischen der behandelten und der Kontrollseite keinen Unterschied erkennen. Die Epidermis-Corium-Grenze zeigt sich unverändert. Die Corium-Veränderungen im behandelten Präparat weisen einen wenig stärkeren Zellreichtum auf.

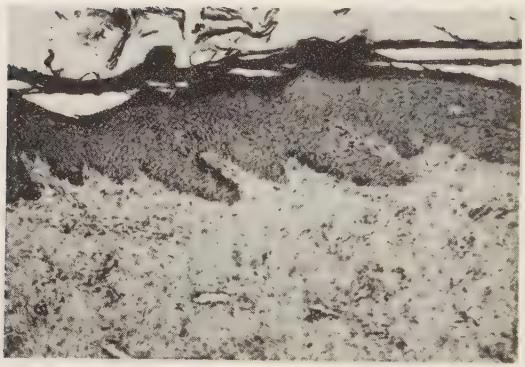
16. Tag (8 Tage nach Absetzen der Ichthyol-Sulfon hell-Applikation, siehe Tafel II)

Die Epidermisdicke der mit Ichthyol eingeriebenen Seite liegt bei einem sekundären Akanthosefaktor von 0,93 wenig unter der der Kontrollseite. Es läßt sich für den 16. Tag sagen, daß die durch die Östradiol-Applikation bedingten Veränderungen reduziert sind und die Zellagenzahl im Stratum spinosum sogar unter der der Kontrollseite liegt. Sämtliche in den ersten 9 Tagen nach der ersten Ichthyol-Sulfon hell-Applikation zusätzlich aufgetretenen Reizerscheinungen sowie die akanthogene Wirkung sind völlig reduziert.

20. Tag (12 Tage nach Absetzen der Ichthyol-Sulfon hell-Applikation)

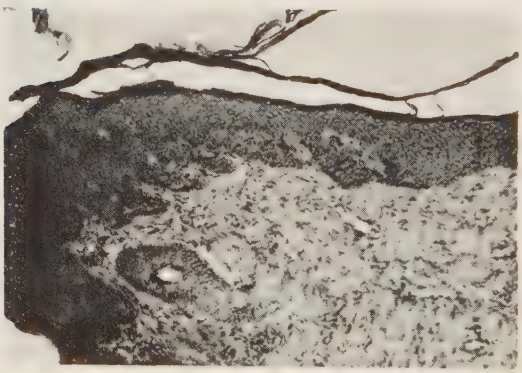
Der sekundäre Akanthosefaktor zeigt einen Wert von 0,86.
Das histologische Bild bietet am 20. Tag das gleiche Bild wie schon am 16. Tag. Wieder zeigt sich das Stratum corneum an der Kontrollseite eher dicker, die Zellagenzahl im Stratum spinosum liegt ebenfalls an der Kontrollseite höher. Das Corium-Bild zeigt das einer normalen Zitze. Es besteht kein Unterschied mehr zur Kontrollseite.

Tafel II



18 b re

Meerschweinchenhaut, 16 Tage nach abgeschlossener Behandlung mit Östradiol 2 γ/ccm über 9 Tage
H E-Schnitt, Vergr. 120-fach



18 b li

Meerschweinchenhaut vom 9. Tag nach 9-tägiger Behandlung mit Östradiol und anschließender 8-tägiger Behandlung mit Ichthyol-Sulfon hell 10 %
H E-Schnitt, Vergr. 120-fach

30. Tag (22 Tage nach Absetzen der Ichthyol-Sulfon hell-Applikation)

Der sekundäre Akanthosefaktor zeigt einen Wert von 1,08. Die mit Ichthyol-Sulfon hell behandelte Zitze zeigt eine völlige Annäherung an die Kontrollzitze. Bis auf eine geringe Zellagenvermehrung im Stratum spinosum zeigt sich das Bild der normalen Zitzenepidermis. Ein Unterschied zum 20. Tag besteht nicht.

Zusammenfassend kann aus diesem Versuch für das Ichthyol-Sulfon hell in 10 %-iger Konzentration gesagt werden:

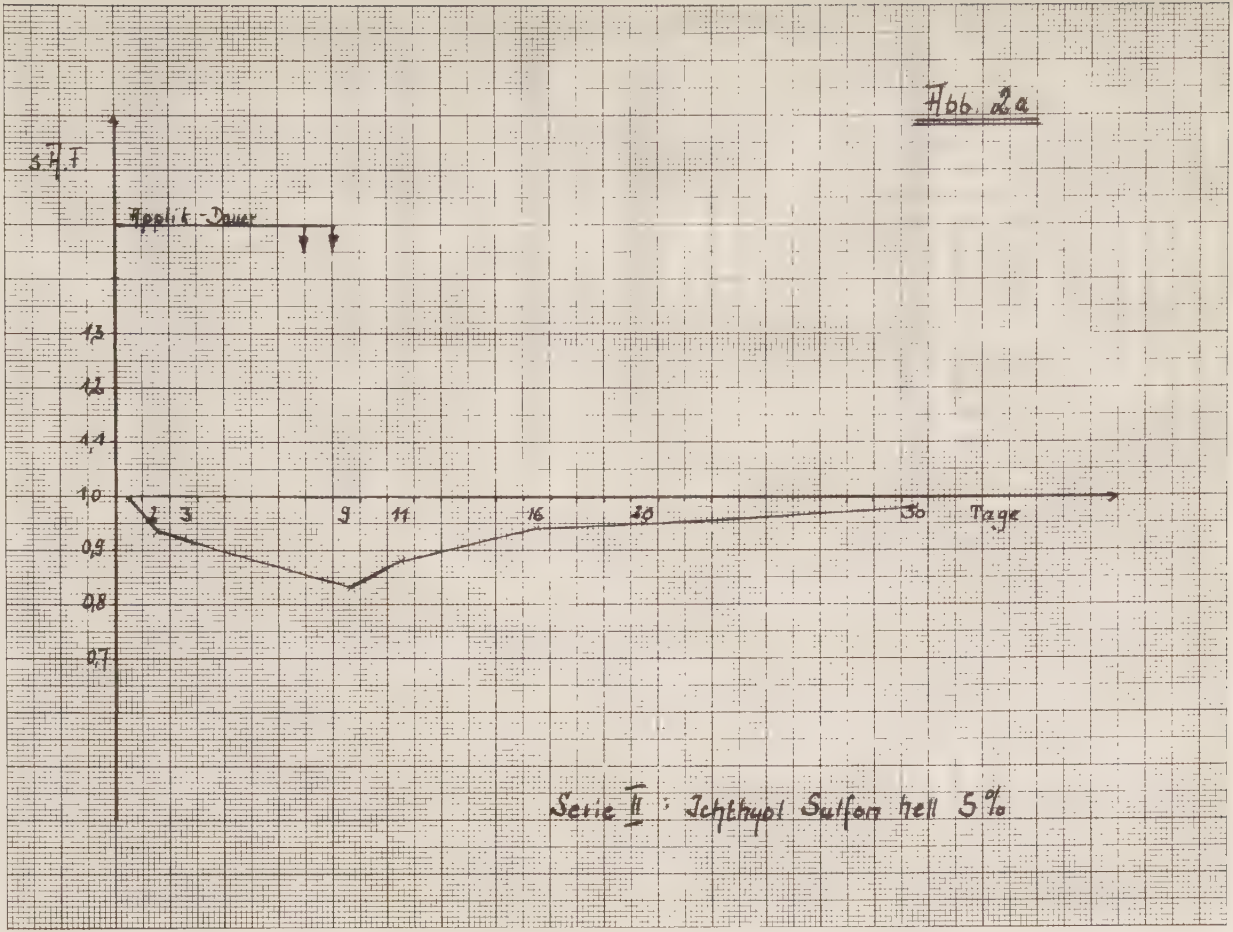
Im Akanthose-Test bewirkt das Ichthyol-Sulfon hell für die Zeitdauer einer 8-tägigen Applikation eine akanthogene und hautreizende Wirkung. Akanthose, entzündliche Reizwirkung und Hyperkeratose zeigen einen parallelen Verlauf. Nach Absetzen des Ichthyol-Sulfon hell zeigen sich diese Wirkungen am 11. Tag völlig reduziert. Am 30. Tag besteht zwischen der behandelten und der Kontrollseite kein Unterschied mehr. Somit kann dem Ichthyol-Sulfon hell in 10 %-iger Konzentration ein positiver therapeutischer Effekt im Sinne einer antiakanthotischen Wirkung nicht nachgesagt werden.

Tabelle 2

Serie II Ichthyol Sulfon hell 5%

Versuchstag	Tier	linke behandelte Seite		rechte unbehandelte Seite		s.H.F.
		Zellagen		Zellagen		
		Str. gran.	Str. spin.	Str. gran.	Str. spin.	
2. Tag	2 w	2 - 3	9 - 10	2 - 3	9 - 11	0.93
	2 s	3 - 4	9 - 10	3 - 4	8 - 11	1.01
	4 g	2 - 3	9 - 10	3 - 4	9 - 11	0.84
	4 b	2 - 3	9 - 10	2 - 3	10 - 11	0.95
Mittelwert		2 - 3	9 - 10	3	10 - 11	0.93
3. Tag	6 w	2 - 3	9 - 10	2 - 3	9 - 10	0.93
	6 b	2 - 3	9 - 10	2 - 3	9 - 10	0.91
	8 b	2 - 3	8 - 9	3	9 - 11	0.87
	8 g	2 - 3	8 - 9	3	8 - 9	0.96
Mittelwert		2 - 3	8 - 10	2 - 3	9 - 10	0.92
9. Tag	10 s	2 - 3	6 - 7	2 - 3	8 - 9	0.73
	10 g	2	6 - 7	2 - 3	8 - 9	0.87
	12 b	2 - 3	7 - 8	2 - 3	8 - 9	0.79
	12 g	2 - 3	6 - 7	2	8 - 9	0.82
Mittelwert		2 - 3	6 - 7	2 - 3	8 - 9	0.83
11. Tag	14 s	2	6 - 7	2	8 - 9	0.82
	16 g	1 - 2	6	2 - 3	7 - 8	0.85
	16 gs	1 - 2	6 - 7	1 - 2	7 - 9	0.96
Mittelwert		1 - 2	6 - 7	2	8	0.88
16. Tag	18 g					
	18 s					
	20 g	1 - 2	6 - 7	1 - 2	8 - 9	0.95
	20 w	1 - 2	6 - 7	1 - 2	7 - 8	0.93
Mittelwert		1 - 2	6 - 7	1 - 2	8	0.94
20. Tag	22 s	1 - 2	7 - 8	1 - 2	7 - 8	1.00
	24 w	1 - 2	6 - 8	2	7 - 8	0.89
Mittelwert		1 - 2	7	1 - 2	7 - 8	0.95
30. Tag	26 b	1 - 2	4 - 5	1 - 2	5 - 6	0.95
	28 w	1 - 2	7 - 8	2 - 3	6 - 7	0.99
	28 b	2 - 3	7 - 8	2 - 3	7 - 8	0.99
Mittelwert		1 - 2	6 - 7	2	6 - 7	0.98

Abb. 2a



Serie II : Ichthyol Sulfon hell 5 %

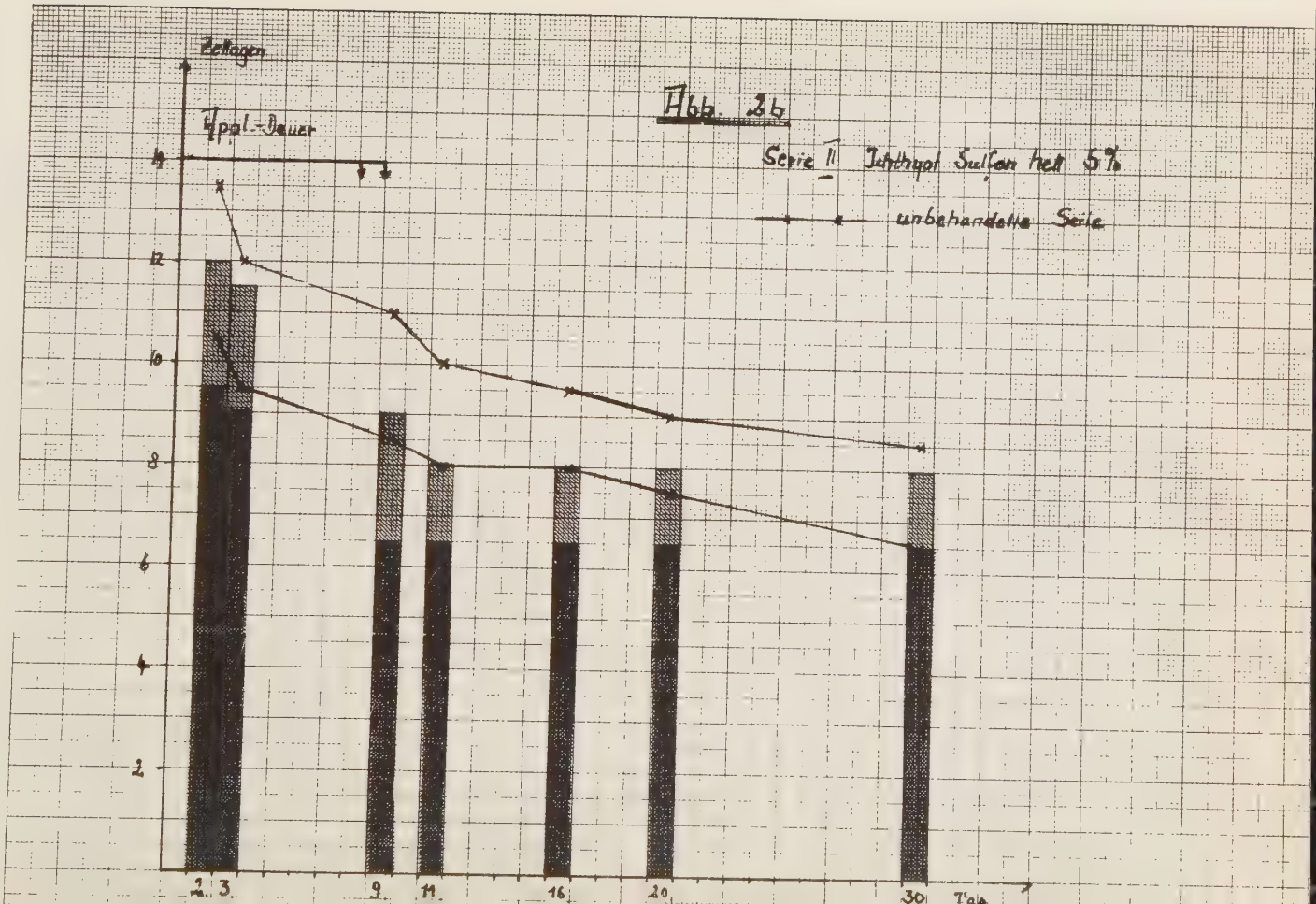


Abb. 2b
Serie II Ichthyol Sulfon hell 5%
unbehandelte Serie
Zeltagen
Typ.-Dauer
14
12
10
8
6
4
2
2
3
9
11
16
20
30
Tage

Makroskopisches und histologisches Bild bei Behandlung mit Ichthyol-Sulfon hell 5 % (siehe Abb. 2a, 2b) - Serie II

In dieser Serie sollte bei dem gleichen methodischen Vorgehen das Ichthyol-Sulfon hell in 5 %-iger Konzentration geprüft werden. Es wurden wiederum die Tiere zunächst mit einer Lösung von Östradiol in Azeton behandelt, dadurch wurde eine Akanthose und Hyperkeratose, wie im Vorversuch dargelegt, erzeugt. Für jeden Versuchstag wurden wieder vier Tiere gewählt und für 8 Tage mit dem Ichthyol-Sulfon hell in 5 %-iger Konzentration behandelt.

2. Tag (24 Stunden nach der ersten Applikation von Ichthyol-Sulfon hell in 5 %-iger Konzentration)

Der sekundäre Akanthosefaktor zeigt mit einem Wert von 0,93 eine geringe Verdünnung der Epidermis auf der behandelten Seite. Das Stratum corneum zeigt sich auf der mit Ichthyol-Sulfon hell behandelten Seite dünner und nicht so stark aufgesplittert. Eine Parakeratose besteht auf beiden Seiten nicht. Das Stratum granulosum weist auf der unbehandelten Seite an den meisten Meßstellen eine Verbreiterung auf. Die Zellen selbst sind größer und zeigen deutlichere Zellgrenzen. Das Stratum spinosum zeigt auf der unbehandelten Seite ein bis zwei Zellschichten mehr. Ein intrazelluläres und auch interzelluläres Ödem sind auf der Kontrollseite deutlicher ausgeprägt. Interzellularbrücken treten zutage. Alle diese durch die Östradiol-Applikation bedingten Veränderungen, die auch auf der unbehandelten Seite gegenüber dem Vortage eine rückläufige Tendenz zeigen, sind auf der mit Ichthyol-Sulfon hell behandelten Seite nur mehr weniger stark ausgebildet. Sowohl das intrazelluläre als auch das interzelluläre Ödem sind weniger stark ausgebildet, die Zellen sind insgesamt dichter gelegen, Interzellularbrücken nur noch teilweise sichtbar. Das Stratum basale besteht auf beiden Seiten aus einer Zellschicht zylindrischer Zellen, die senkrecht zur Epidermisoberfläche stehen. Ein Unterschied der

behandelten zur unbehandelten Seite besteht hier nicht. Die Epidermis-Corium-Grenze ist im Sinne einer Exozytose rechts und links unscharf ausgebildet. Die Corium-Veränderungen zeigen auf der behandelten Seite einen stärkeren Rückgang der entzündlichen Veränderungen. So findet man einen geringeren Zellreichtum, weniger blutgefüllte Kapillaren und weniger entzündliche gefäßgebundene Infiltrate.

3. Tag

Der sekundäre Akanthosefaktor ist mit einem Wert von 0,92 24 Stunden nach der zweiten Applikation des Ichthyol-Sulfon hell in 5 %-iger Konzentration weiter reduziert. Das Stratum corneum zeigt sich weiter eindeutig dünner als an der Kontrollzitze. Das Stratum granulosum weist in der Dicke kaum Unterschiede zwischen behandelter Seite und Kontrollseite auf. Stratum spinosum: Wie schon am 2. Tag ist auch am 3. Tag wieder die Zellagenzahl nur um eine Schicht an der Kontrollseite höher als auf der behandelten Seite. Auf der behandelten Seite zeigt sich sowohl das intrazelluläre als auch das interzelluläre Ödem völlig rückgängig, während es rechts noch stark sichtbar ist, mit nur ganz geringem Rückgang gegenüber dem 2. Tag. Auf der behandelten Seite sind keine Interzellularbrücken mehr sichtbar. Das Stratum basale läßt keinen Unterschied zum Vortage erkennen. Epidermis-Corium-Grenze: An der behandelten Seite findet sich eine nahezu scharf gezeichnete Grenze zur Epidermis, es findet sich kaum noch eine Exozytose. An der Kontrollzitze zeigt sich die Grenze unscharf, mit Infiltratstraßen, die vom Corium in die Epidermis einziehen, durchsetzt. Das Corium weist nur rechts ein vorwiegend gefäßgebundenes rundzelliges Infiltrat auf. Die Gefäße finden sich strotzend mit Blut gefüllt.

9. Tag (24 Stunden nach einer 8-tägigen Ichthyol-Sulfon hell-Applikation)

Der sekundäre Akanthosefaktor mit einem Wert von 0,83 macht

eine weitere Verdünnung der Epidermis auf der behandelten Seite deutlich. Das Stratum corneum zeigt auf der behandelten wie auf der Kontrollseite wieder die Dicke der normalen Zitzenepidermis. Im Stratum granulosum sieht man keinen Unterschied zur Kontrollseite. Das Stratum spinosum weist auch auf der Kontrollseite einen starken Rückgang des Ödems auf. Während auf der behandelten Seite interzelluläres und intrazelluläres Ödem völlig geschwunden sind, besteht auf der Kontrollseite noch ein leichtes interzelluläres Ödem. Die Zellzahl ist auf der behandelten Seite um 2 - 3 Zellschichten niedriger als auf der Kontrollseite. So bietet sich auf der behandelten Seite das Stratum spinosum wie das der normalen Zitzenepidermis an. Das Stratum basale besteht rechts wie links - wie auch schon am 3. Tag - aus einer Zellage zylindrischer, senkrecht zur Epidermisoberfläche gestellter Zellen. Die Epidermis-Corium-Grenze ist ebenfalls auf beiden Seiten wieder scharf gezeichnet. Das Corium weist nur noch an der Kontrollseite mit perivaskulären Rundzellinfiltraten entzündliche Veränderungen gegenüber der normalen Zitzenepidermis auf.

11. Tag (72 Stunden nach Absetzen der Behandlung mit Ichthyol-Sulfon hell)

Der s.A.F. zeigt mit einem Wert von 0,88 gegenüber dem 9. Tag eine weniger große Differenz zur Kontrollseite. Das Stratum corneum zeigt keine Veränderung zum 9. Tag und keinen Unterschied zwischen Kontrollseite und behandelter Seite. Das Stratum granulosum bietet auf der behandelten Seite das Bild der normalen Zitzenepidermis, während an der Kontrolle noch eine geringe Verbreiterung des Stratum granulosum besteht. Das Stratum spinosum zeigt keine Veränderung zum 9. Tag. Die Zellzahl liegt an der Kontrollseite weiter um 1 - 2 Zellagen höher. Auch auf der Kontrollseite ist das interzelluläre Ödem geschwunden, die Interzellularbrücken sind nicht mehr sichtbar. Die Zellen liegen wieder dichter geordnet und weisen so wieder

bis auf die Zellzahlvermehrung das Bild der normalen Zitzenepidermis auf. Das Stratum basale ist gegenüber dem 9. Tag unverändert. Die Epidermis-Corium-Grenze ist auf beiden Seiten scharf gezeichnet. Die Corium-Veränderungen sind auf beiden Seiten völlig reduziert, es bestehen keine entzündlichen Veränderungen mehr.

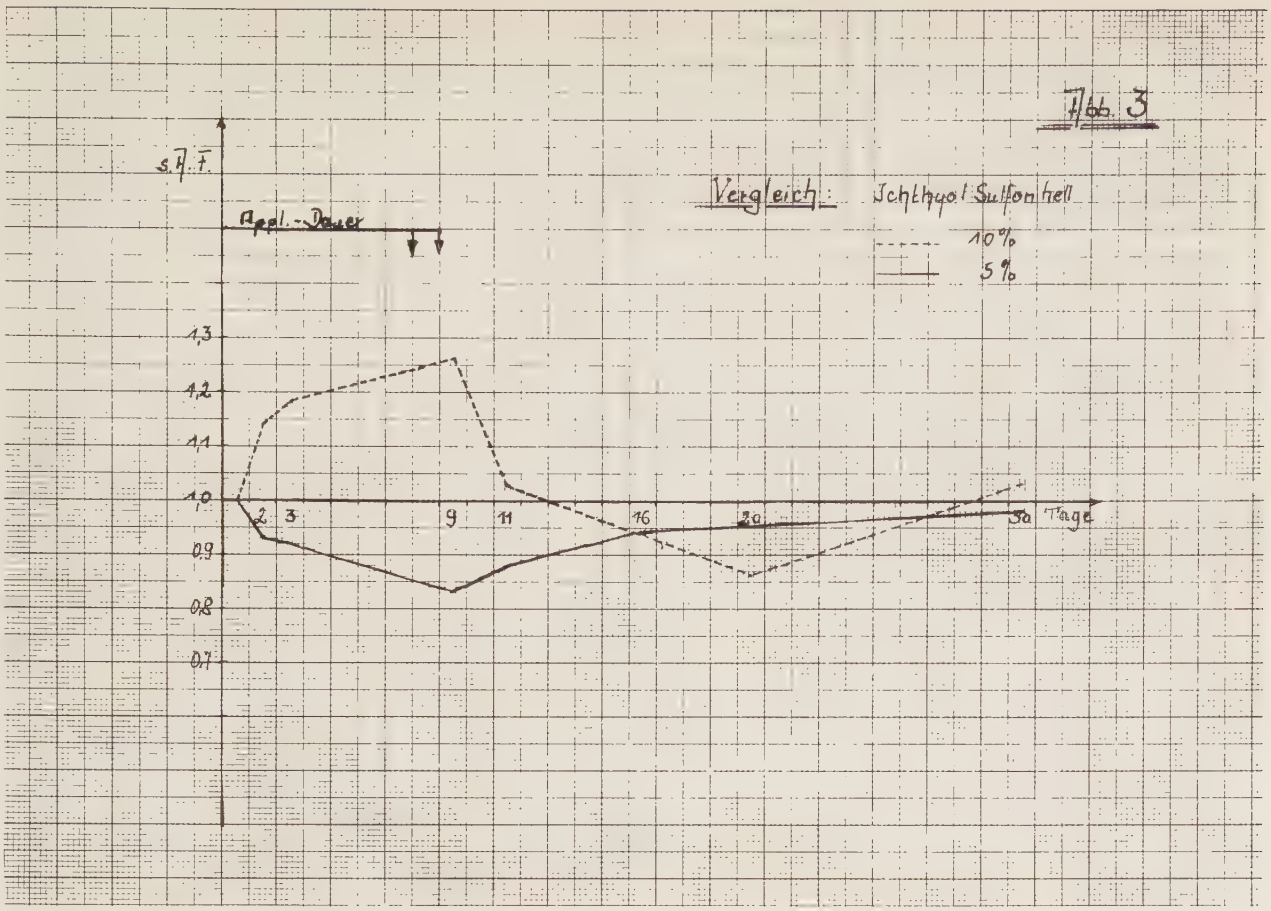
16. - 30. Tag

Es zeigt sich eine weitere Annäherung sowohl der behandelten als auch der Kontrollseite an die Verhältnisse der normalen Zitzenepidermis. Ein geringer Unterschied in der Zellagenzahl bedingt den für den 16. und 20. Versuchstag noch unter 1 liegenden sekundären Akanthosefaktor.

Zusammenfassend gilt für das Ichthyol-Sulfon hell in 5 %-iger Konzentration, das 8 Tage appliziert wurde:

Es macht die durch die 9-tägige Applikation von Östradiol bedingten Veränderungen der Epidermis, wie Akanthose, entzündliche Corium-Veränderungen und Proliferationshyperkeratose, sehr bald rückgängig. Das Maximum der antiakanthotischen Wirkung liegt am 9. Tag, also einen Tag nach Absetzen der Ichthyol-Sulfon hell-Applikation. Es findet sich ein s.A.F. von 0,83, ein völliges Schwinden des intrazellulären und interzellulären Ödems und der entzündlichen Corium-Veränderungen. Vom 9. Tag bis zum 30. Tag macht die Epidermis der behandelten Seite kaum Änderungen durch, während nun auch auf der Kontrollseite die durch das Östradiol bedingten Erscheinungen eine Remission finden. Man stellt also bis zum 30. Tag eine Angleichung zwischen beiden Seiten fest. Für die Therapie der mit einer Akanthose einhergehenden Dermatosen scheint dem Ichthyol-Sulfon hell in 5 %-iger Konzentration eine antiakanthotische Wirkung nachgesagt werden zu können.

Abb. 3


s.H.T.
Appl.-Dauer
Vergleich: Ichthyol/Sulfonhell
10%
5%
1,3
1,2
1,1
1,0
0,9
0,8
0,7
2
3
9
11
16
23
30
Tage

Vergleich von Ichthyol-Sulfon hell in 10 %-iger und 5 %-iger Konzentration (siehe Abb. 3)

Für die 10 %-ige und 5 %-ige Konzentration des Ichthyol-Sulfon hell, gelöst in Polyaethylenglykol 400, konnte eine nahezu entgegengesetzte Wirkung festgestellt werden. Die 10 %-ige Lösung verhinderte die normalen Rückbildungsvorgänge der durch die Östradiol-Lösung akanthotisch gemachten Epidermis und stellte für die Zeitdauer der 8-tägigen Applikation einen zusätzlichen Reizfaktor für die Epidermis dar, angezeigt durch das starke interzelluläre und intrazelluläre Ödem des Stratum spinosum und die Corium-Veränderungen. Nach Absetzen des Ichthyol-Sulfon hell sind am 11. Tag Akanthose, Hyperkeratose und entzündliche Reizwirkungen völlig reduziert.

Die 5 %-ige Lösung des Ichthyol-Sulfon hell zeigt dagegen von Beginn der Applikation an eine antiakanthotische Wirkung. Sie beruht im wesentlichen auf einer schnellen Depression des Ödems und der durch die Östradiol-Applikation bedingten Zellagenvermehrung im Stratum spinosum. Das Maximum der antiakanthotischen Wirkung findet sich am 9. Tag (24 Stunden nach Absetzen des Ichthyol-Sulfon hell). Bis zum 30. Tag findet sich dann eine Annäherung an die Kontrollseite.

Für die Therapie von Dermatosen,die mit einer Akanthose einhergehen, kann also das Ichthyol-Sulfon hell nur in sehr niedriger Konzentration Anwendung finden. Nur bei sehr niedriger Konzentration wird auch bei länger dauernder Anwendung eine Reduzierung der mitotischen Aktivität, eine Reduzierung der Zellzahl, eine Adstringierung der Kapillargefäße und eine Dämpfung der entzündlichen Veränderungen zu erwarten sein.

Für die höheren Konzentrationen des Ichthyol-Sulfon hell sollte man einer kurzdauernden Behandlung den Vorzug geben, um den hautreizenden und den hyperkeratotischen Effekt nicht zu groß zu gestalten.

Ichthyol-Sulfon 10 % in einer dunklen Grundstoffzubereitung (siehe Abb. 4) - Serie III

Es soll das Ichthyol-Sulfon in einer dunklen Grundstoffzubereitung geprüft werden. Neben dem Vorgehen, wie in der Serie I und II aufgeführt, soll zusätzlich die mitotische Aktivität nach der Dustin-Methode bestimmt werden.

Untersuchungen zur Bestimmung der mitotischen Aktivität

1. Bestimmung der Toxizität von Colcemid
2. Erzeugung der Dustin-Reaktionen mit Colchicin
3. Vergleich Colchicin - Colcemid

Wir bestimmtem zunächst für Colcemid in steigender Konzentration die Toxizitätsgrenze und achteten im histologischen Bild auf eine Anschoppung der Mitosen. In allen aufgeführten Konzentrationen ließ sich bei unterschiedlicher Injektionsart bis zur Tötung der Tiere keine Arretierung der Mitosen feststellen.

Toxizitätsgrenze von Colcemid

Applikationsart u. Konzentration auf 100 Gramm Lebendgewicht	Zeitdauer bis zur Tötung der Tiere	Tier		Vor Ablauf der Zeit verstorbene Tiere	Arretierte Mitosen
100 gam. s.c.	9 Std.	D	weiß	-	keine
		B	weiß	-	"
100 gam. i.p.	9 "	C	gelb	-	"
		A	schwarz	-	"
150 gam. s.c.	9 "	D	grau	-	"
		B	schwarz	-	"
150 gam. i.p.	9 "	C	braun	-	"
		A	braun	-	"
200 gam. s.c.	9 "	D	schwarz	-	"
		B	braun	-	"
200 gam. i.p.	9 "	C	grau	-	"
		A	schw.-w.	-	"
300 gam. s.c.	9 "	F	braun	-	"
		F	grau	-	"
300 gam. i.p.	9 "	E	scharz	-	"
		E	gelb	-	"
400 gam. s.c.	9 "	H	schwarz	2 von	-
		H	weiß	3 Tieren	-
400 gam. i.p.	9 "	Gr.	gelb	2 von	-
		Gr.	braun	3 Tieren	-
		Gr.	schwarz		keine

Die Grenze der Toxizität scheint also mit 400 gamma auf 100 Gramm Lebendgewicht erreicht zu sein, während eine Arretierung der Mitosen nicht festgestellt werden konnte. Dies stimmt auch mit den Versuchen von SCHÖR, LOUSTALOT und GROSS[51] überein, die am Meerschweinchen bei intraperitonealer (i.p.) Injektion von 3 mg/kg Lebendgewicht eine Mortalität von 67 % fanden.

Arretierung der Mitosen mit Colcemid und Colchicin

1. Colcemid

Applikationsart u. Konzentration auf 100 Gramm Lebendgewicht	Zeitdauer bis zur Tötung der Tiere	Tier	Vor Ablauf der Zeit verstorbene Tiere	Arretierte Mitosen
350 gam. s.c.	9 1/2 Std.	K braun K weiß	- -	nur ganz vereinzelte arretierte Mitosen

2. Colchicin

50 gam. s.c.	9 12 Std.	J braun J schwarz	- -	zahlreiche Mitosen mit Kernpyknosen in der Metaphase arretiert

Für die Bestimmung der mitotischen Aktivität im Tierexperiment ist also das Colchicin das geeignetere Präparat, wenngleich Vergiftungserscheinungen, wie Haarausfall, Diarrhoe und schlaffe Lähmungen der unteren Körperhälfte, auch mehrfach deutlich werden. Für Colcemid, bei dem wir dergleichen Vergiftungserscheinungen weniger stark ausgeprägt fanden, liegt zwar die Grenze der Toxizität erst bei 400 gamma/100 Gramm Lebendgewicht, es läßt sich aber auch in dieser Konzentration noch keine Arretierung der Mitosen im Metaphasenstadium feststellen.

Drei Tiere wurden wie üblich im Nipple-Test 9 Tage lang an der rechten Zitze mit Östradiol behandelt, während die linke Zitze

als Kontrollzitze nur gerieben wurde. 9 1/2 Stunden vor der Tötung am 10. Tag erfolgte die subkutane Injektion von 50 gamma Colchicin/100 Gramm Lebendgewicht. Die Tiere zeigten schon nach wenigen Stunden Vergiftungserscheinungen, wie Haarausfall und Diarrhoe. 9 1/2 Stunden nach der Colchicin-Injektion wurden die Tiere wieder durch Nackenschlag getötet.

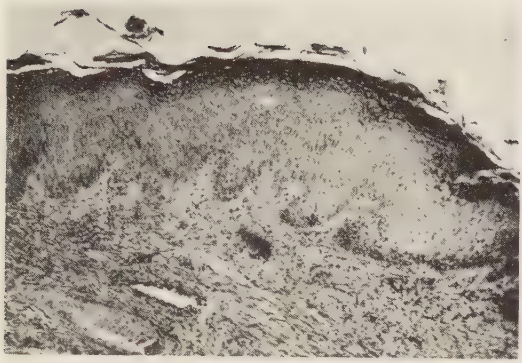
Östradiol-Akanthose mit Colchicin-Blockade (siehe Tafel III)

Tier	A.F.	rechte, behandelte Seite			linke, unbehandelte Seite		
		Zellagen		Mitosen	Zellagen		Mitosen
		Str.gran.	Str.spin.		Str.gran.	Str.sp.	
1 s	2,43	4	11 - 13	83	1 - 2	5 - 6	16
2 g	2,38	3 - 4	12 - 14	72	1 - 2	5 - 6	15
3 b	2,00	3 - 4	10 - 12	59	1	5	12
Mittelwert	2,27	3 - 4	11 - 13	71	1 - 2	5 - 6	14

Der AF mit 2,27 ergab gegenüber der Serie ohne Colchicin-Injektion also annähernd den gleichen Wert (AF = 2,18). Ein Zusammenbruch der Östradiol-Akanthose findet sich also unter der Colchicin-Injektion nicht.

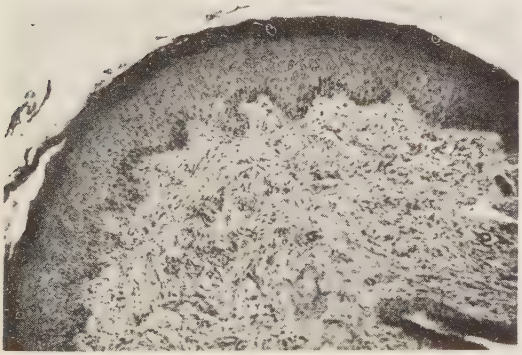
Histologisch finden sich die für die Östradiol-Applikation typischen Veränderungen, wie sie zu Beginn der Serie I aufgeführt wurden. Zusätzlich sieht man aber nun die durch die Colchicin-Injektion bedingte Anschoppung der Mitosen im Metaphasenstadium. Es zeigen sich vornehmlich im Stratum basale und unteren Stratum spinosum arretierte Mitosen. Man sieht Kernpyknosen, deutliche Chromosomen, teilweise auch begonnene Spindelbildungen. Die Mitosen wurden bei einer 320-fachen Vergrößerung in 10 Gesichtsfeldern ausgezählt. Es fanden sich auf der

T a f e l III



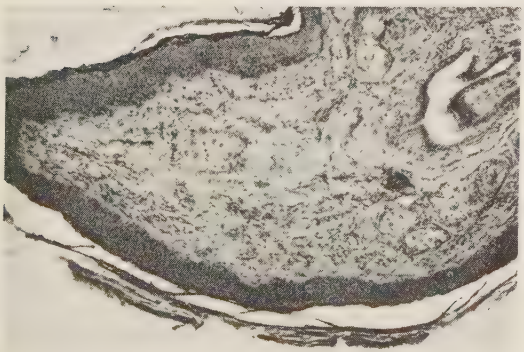
1 s re

Meerschweinchenhaut, 9-tägige Behandlung m Östradiol / 2 γ/ccm Injektionen von 50 pro 100 Gramm Lebendgewicht Colchicin HE-Schnitt, Vergr. 95-fach



3 b re

Meerschweinchenhaut wie oben HE-Schnitt, Vergr. 95-fach



3 b li

Meerschweinchenhaut Diese Zitze wurde nicht mit Östradiol behandelt, Injektion von 50 γ/100 Gramm Lebendgewicht Colchicin HE-Schnitt, Vergr. 95-fach

behandelten Seite im Mittelwert 71 mitotische Figuren in 10 Gesichtsfeldern, an der Kontrollseite dagegen nur 14. Es besteht also am 10. Tag (24 Stunden nach Beendigung einer 9-tägigen Östradiol-Applikation) eine Proliferationsakanthose, angezeigt durch eine Zellzahlvermehrung im Stratum spinosum und eine erhöhte mitotische Aktivität. Daneben besteht, wie eingangs geschildert, eine Proliferationshyperkeratose.

In der Serie III wird die mitotische Aktivität für den gesamten Versuchsablauf bestimmt.

Tabelle 3

Serie III Ichthyol Sulfon 10%

Versuchstag	Tiere	linke behandelte Seite			rechte unbehandelte Seite			s.F.T.
		Zellagen		Mitosen	Zellagen		Mitosen	
		Str. gran.	Str. spin.		Str. gran.	Str. spin.		
2. Tag	1 B	4	11-13	59	3-4	10-11	32	1.10
	1 Ge	4-5	12-13	89	3-4	10-12	54	1.22
	1 G	5	13-15	89	4	11-13	42	1.40
	1 W	3-4	12-14	45	3-4	10-12	39	0.98
Mittelwert		4-5	12-14	71	3-4	10-12	42	1.18
3. Tag	2 s-w	3-4	10-13	56	2-3	9-11	29	1.00
	2 G	3	10-11	23	2-3	9-10	27	0.93
	2 s	3-4	11-13	59	3	9-12	36	1.20
Mittelwert		3-4	10-13	45	2-3	9-11	37	1.04
9. Tag	3 b	2-3	7-9	23	2-3	8-10	36	0.97
	3 g	1-2	7-8	3	2	8-9	27	0.73
	3 ge	2-3	7-8	9	2-3	8-10	29	0.89
	3 s	3	7-9	47	2-3	8-10	45	0.99
Mittelwert		2-3	7-9	21	2-3	8-10	34	0.89
11. Tag	4 s	1	7	17	1-2	8-9	9	0.89
	4 b	1-2	7-8	23	2	8-10	51	1.00
	4 g	1-2	7-8	21	1-2	7-8	41	0.93
Mittelwert		1-2	7-8	21	1-2	8-9	34	0.94
16. Tag	5 gr	1-2	7-9	29	2-3	7-8	35	1.31
	5 dbr	1	7	14	1	8-9	16	0.56
	5 br	1	6-7	15	1-2	7-9	21	0.73
	5 w	1-2	7-8	16	1-2	7-8	24	1.24
Mittelwert		1-2	7-8	19	1-2	7-9	24	0.96
30. Tag	6 gr	1-2	6	8	1	6-7	5	0.96
	6 ge	1	6-7	24	1	6-7	36	1.09
	6 w	1	6-7	19	1-2	5-6	37	1.04
	6 b	1	6-7	12	1-2	6-7	7	0.92
Mittelwert		1	6-7	16	1-2	6-7	21	1.00

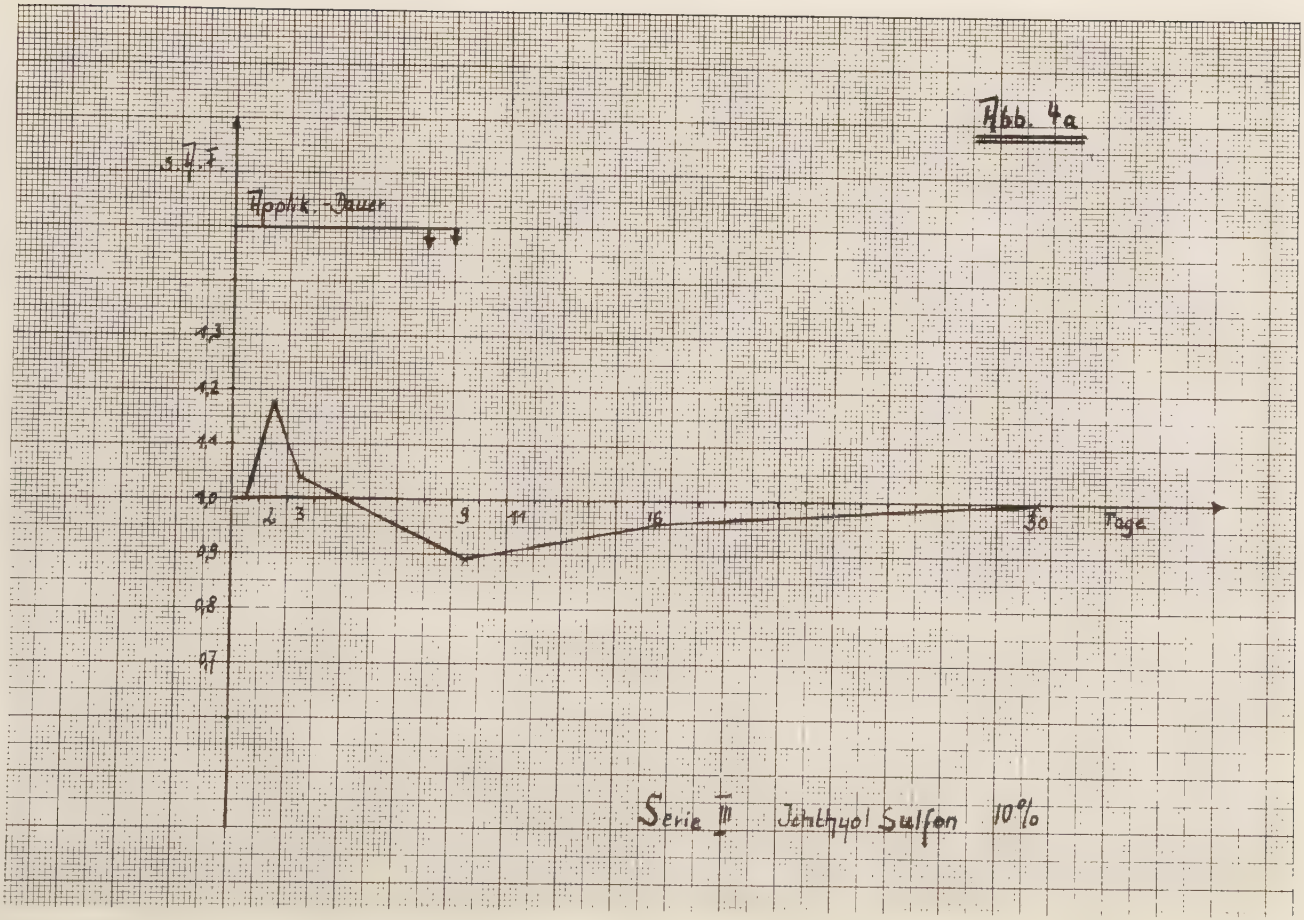
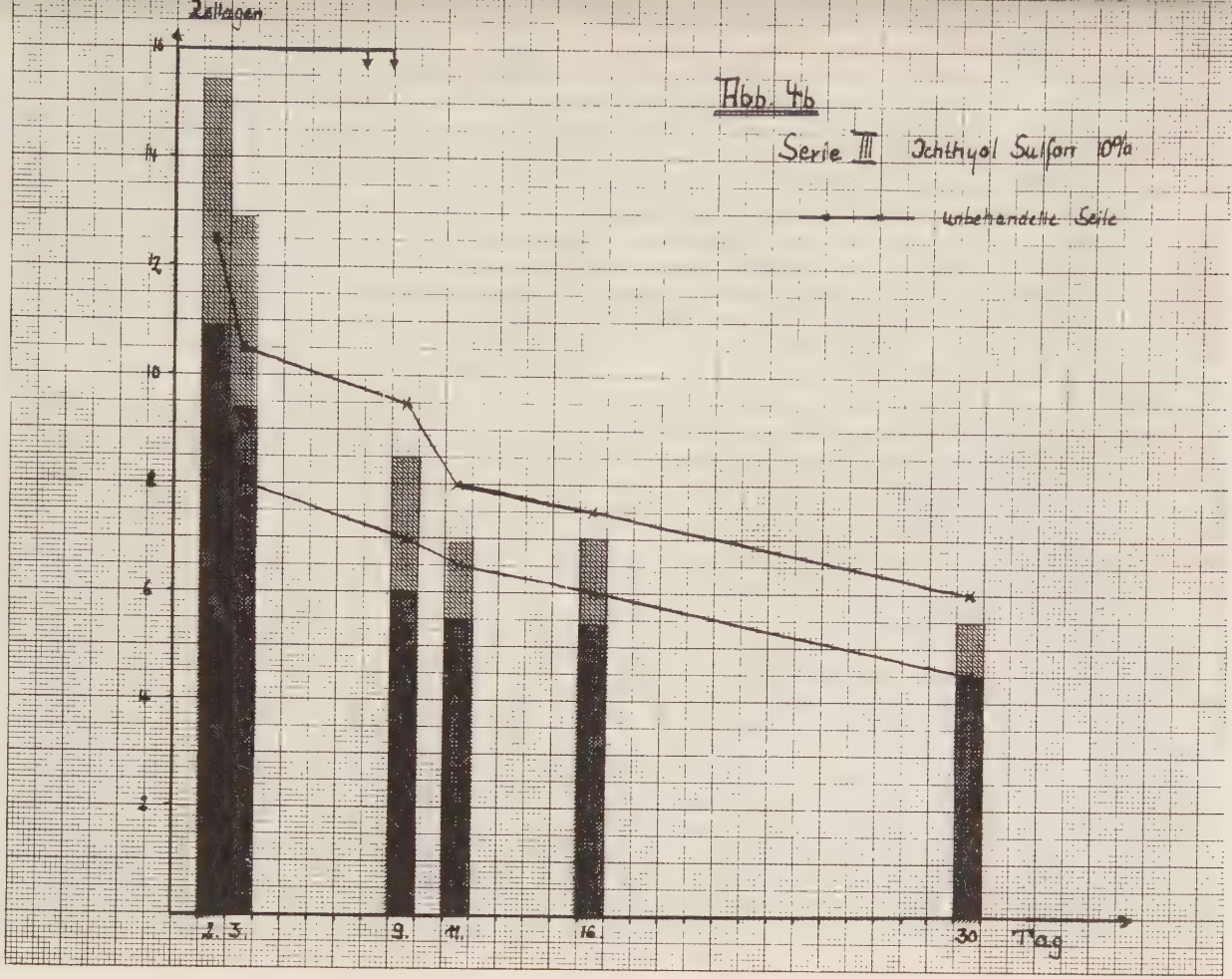


Abb. 4a
s. T. E.
Applik.-Dauer
1,3
1,2
1,1
1,0
0,9
0,8
0,7
2
3
9
11
16
30
Tage
Serie III Ichthyol Sulfon 10%


Zellagen
16
14
12
10
8
6
4
2
1. 3.
9.
11.
16.
30
Tag
Abb. 4b
Serie III Ichthyol Sulfon 10%
unbehandelte Serie

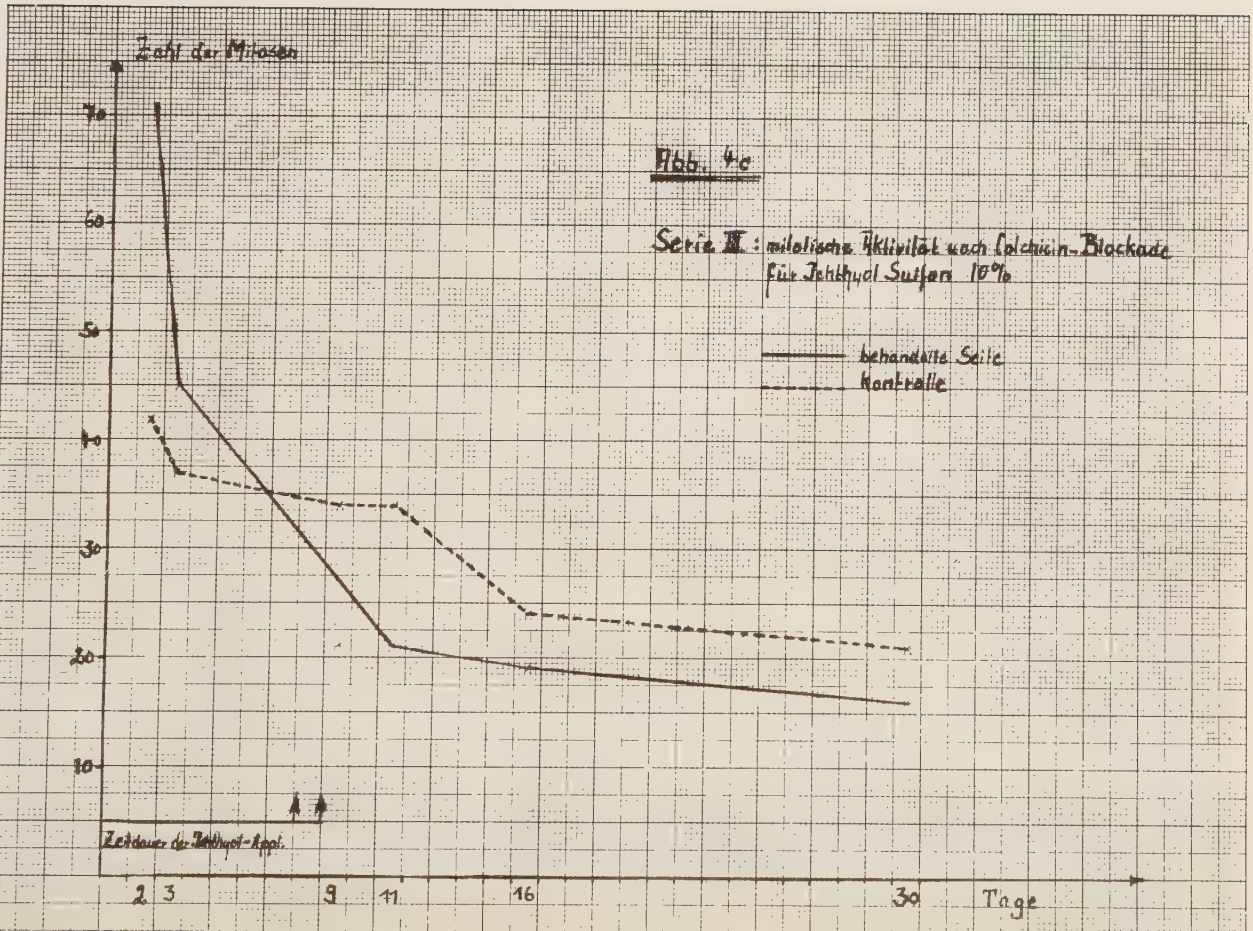


Abb. 4c

Serie II: mitotische Aktivität nach Colchicin-Blockade für Äthanol Sulfam 10%

behandelte Seite

Kontrolle

Durchgeführte Untersuchungen

1. Bestimmung der Epidermisbreite durch okularmikrometrische Messung.

2. Bestimmung der Zellzahl im Stratum spinosum.

3. Bestimmung der Zellzahl im Stratum granulosum.

4. Beurteilung des histologischen Bildes unter Berücksichtigung des Stratum corneum.

5. Auszählung der Mitosen in jeweils 10 Gesichtsfeldern pro Tier bei 320-facher Vergrößerung.

2. Tag (24 Stunden nach der ersten Applikation von Ichthyol-Sulfon in 10 %-iger Konzentration - siehe Tafel IV)

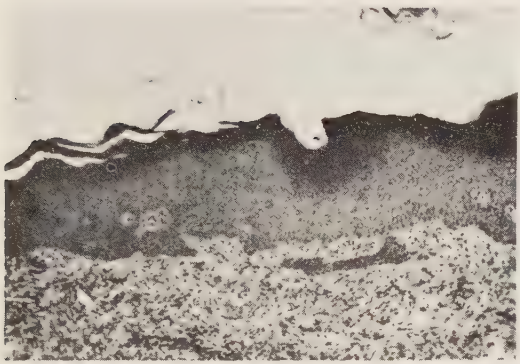
Der sekundäre Akanthosefaktor gibt mit einem Wert von 1,18 eine geringe Verdickung auf der behandelten Seite an.

Makroskopisch: Die Behandlung mit Ichthyol-Sulfon wurde von den Tieren gut vertragen. Nach der subkutanen Injektion von Colchicin zeigten die Tiere kurz vor der Tötung einen deutlichen Haarausfall, eine Diarrhoe und einzelne Tiere eine schlaffe Lähmung der hinteren Extremitäten.

Mikroskopisch: Das Stratum corneum zeigt sich auf der behandelten Seite eindeutig dicker als an der Kontrollseite. Das Stratum granulosum zeigt auf der behandelten Seite 4 - 5 Zellagen, während rechts an der Kontrollseite 3 - 4 zu finden sind. Das Stratum spinosum weist auf der behandelten Seite 12 - 14, an der Kontrollseite 10 - 12 Zellagen auf. Ein intrazelluläres Ödem ist links besonders stark ausgebildet, während das interzelluläre Ödem einen weniger starken Unterschied zur Kontrollseite bietet. Interzellularbrücken sind sowohl rechts als auch

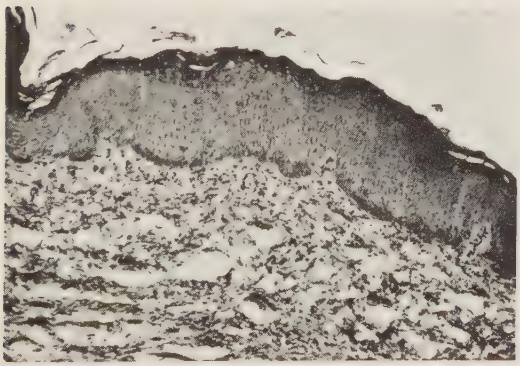
links deutlich sichtbar. Das Stratum basale besteht links wie rechts aus 1 - 2 Zellagen. Die Zellen sind auf der behandelten Seite durch das intrazelluläre Ödem größer. Mitotische Figuren - siehe Tafel IV - finden sich auf der behandelten Seite in gleich großer Zahl wie am 10. Tag nach 9-tägiger Östradiol-Behandlung. Die Mitosenzahl von 71 ist auf 10 Gesichtsfelder bei 320-facher Vergrößerung ausgezählt. An der Kontrollzitze ist die mitotische Aktivität gegenüber dem Vortage deutlich reduziert auf fast die Hälfte. Die Mitosen finden sich hauptsächlich im unteren Stratum spinosum und in dem Stratum basale. Die Mitosen zeigen sich in der Metaphase blockiert. Es finden sich Kernpyknosen, zum Teil sind einzeln und ungeordnet liegende Chromosomen zu sehen, zum Teil auch ausgebildete Spindeln und in Teilung begriffene Zellen. Die Epidermis-Corium-Grenze ist auf beiden Seiten unscharf, von Infiltratstraßen, die vom Corium in die Epidermis einziehen, durchsetzt. Das Corium bietet besonders auf der mit Ichthyol-Sulfon behandelten Seite ein unruhiges Bild. Die Bindegewebsstrukturen sind deutlich vermehrt, der Zellreichtum ist stärker als auf der Kontrollseite. Blutgefüllte Kapillaren finden sich sowohl rechts als auch links. Gefäßgebundene Rundzellinfiltrate bestimmen das Corium-Bild.

T a f e l IV



l w re

Meerschweinchenhaut, 2 Tage
nach Absetzen der 9-tägigen
Östradiol-Behandlung (2 /ccm)
HE-Schnitt, Vergr. 95-fach



l w li

Meerschweinchenhaut
Nach Östradiol-Applikation
wurde eine einmalige Behandlung
mit Ichthyol-Sulfon 10 % durchge-
führt
HE-Schnitt, Vergr. 95-fach

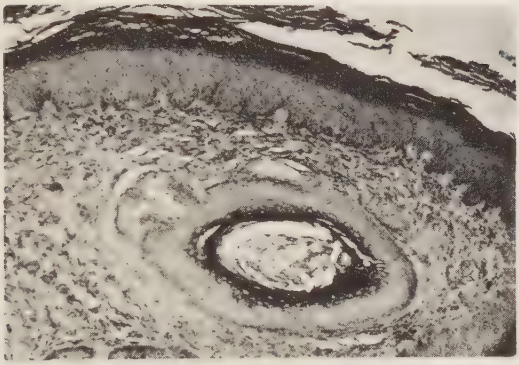
3. Tag

Der sekundäre Akanthosefaktor zeigt mit einem Wert von 1,04 eine Angleichung zwischen der behandelten und der Kontrollseite. Das Stratum corneum zeigt auf der behandelten Seite noch eine wenig größere Stärke als an der Kontrollseite. Das Stratum granulosum läßt mit 3 - 4 Zellagen wieder etwa eine Zellage mehr als die Kontrollseite erkennen. Das Stratum spinosum weist auf der behandelten Seite noch 1 - 2 Zellagen mehr als an der Kontrollseite auf. Das intrazelluläre und interzelluläre Ödem zeigen sich auch auf der behandelten Seite stark rückläufig. Der Unterschied zur Kontrollseite ist nur noch unwesentlich. Interzellularbrücken sind noch deutlich sichtbar. Im Stratum basale besteht kein Unterschied mehr. Mitosen finden sich wie am Vortage im unteren Stratum spinosum und im Stratum basale. Während die mitotische Aktivität an der Kontrollzitze weiter reduziert ist, zeigt nun auch die behandelte Seite eine stark reduzierte mitotische Aktivität. Die Epidermis-Corium-Grenze ist auf beiden Seiten noch unscharf gezeichnet, von wenigen Infiltratstraßen durchsetzt. Das Corium bietet gegenüber dem Vortage auf der behandelten Seite ein ruhigeres Bild; es besteht außer einem etwas stärkeren Zellreichtum kein Unterschied zur Kontrollseite.

9. Tag (24 Stunden nach Absetzen des Ichthyol-Sulfon - siehe Tafel V)

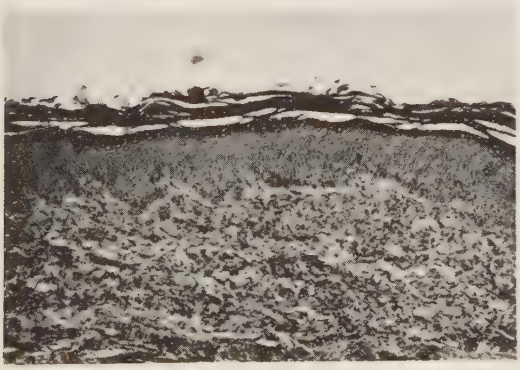
Der sekundäre Akanthosefaktor zeigt mit einem Wert von 0,89 eine Epidermisverdünnung auf der behandelten Seite. Das Stratum spinosum zeigt auf der behandelten Seite eine deutliche Depression der Zellagenzahl auf 7 - 9, während an der Kontrollzitze mit 8 - 10 eine höhere Zellagenzahl zu finden ist. An der Kontrollzitze ist noch ein leichtes interzelluläres Ödem und auch ein intrazelluläres nachweisbar. Auf der behandelten Seite ist das Ödem vollkommen geschwunden. Es sind keine Interzellularbrücken zu sehen, die Zellgrenzen sind unscharf,

T a f e l V



3 b li

Meerschweinchenhaut, 1 Tag nach 9-tägiger Behandlung mit Östradiol + 8-tägiger anschließender Behandlung mit Ichthyol-Sulfon 10 %
HE-Schnitt, Vergr. 95-fach



3 b re

Meerschweinchenhaut, Kontrollzitze ohne Behandlung mit Ichthyol-Sulfon 10 %
HE-Schnitt, Vergr. 95-fach

die Zellanordnung weist wieder mehr eine reihenförmige Struktur auf. Das Stratum basale weist keinen Unterschied zum Vortage auf. Die mitotische Aktivität zeigt einen deutlichen Rückgang auf der behandelten Seite. Die mitotische Aktivität liegt unter der der Kontrollseite (siehe Tab.). Die Epidermis-Corium-Grenze ist auf beiden Seiten wieder scharf gezeichnet. Vom Corium in die Epidermis einziehende Infiltratstraßen fehlen. Das Corium weist auf der behandelten Seite wieder das Bild der normalen Zitzenepidermis auf, während an der Kontrolle noch einige perivaskuläre Rundzellinfiltrate zu sehen sind.

11. Tag

Der sekundäre Akanthosefaktor macht mit einem Wert von 0,94 einen nicht mehr so starken Unterschied zwischen behandelter und Kontrollseite deutlich. Das Stratum corneum bietet keinen Unterschied zum Vortage und zwischen behandelter und Kontrollseite. Das Stratum granulosum zeigt auf beiden Seiten das Bild der normalen Zitzenepidermis. Das Stratum spinosum weist auf der behandelten Seite 1 - 2 Zellagen weniger auf als an der Kontrollseite. Auf beiden Seiten ist sowohl das intrazelluläre als auch das interzelluläre Ödem völlig geschwunden, so daß sich außer der Zellagenvermehrung das Bild der normalen Zitzenepidermis zeigt. Das Stratum basale bietet keinen Unterschied zum Vortage. Mitosen: Die mitotische Aktivität zeigt auf der Kontrollseite und auf der behandelten Seite keinen Unterschied zum Vortage. Die Epidermis-Corium-Grenze ist wieder scharf. Das Corium zeigt nun auch auf der Kontrollseite keine entzündlichen Veränderungen mehr.

16. - 30. Tag

Auch im weiteren Verlauf sieht man lediglich eine weitere Annäherung sowohl der behandelten als auch der Kontrollseite an die Verhältnisse der normalen Zitzenepidermis bei weiter reduzierter mitotischer Aktivität.

Zusammenfassung:

Im Beginn der Applikation wurde eine schwache akanthotische Wirkung deutlich mit erhöhter Zellagenzahl im Stratum spinosum und erhöhter mitotischer Aktivität, so daß von einer Proliferationsakanthose gesprochen werden kann. Außerdem bestand eine Proliferationshyperkeratose. Die entzündliche, hautreizende Wirkung wurde deutlich durch ein interzelluläres und ein intrazelluläres Ödem sowie entzündliche Veränderungen im Corium. Bei der weiteren Applikation von Ichthyol-Sulfon zeigte sich bis zum 9. Tag eine antiakanthotische Wirksamkeit, ausgedrückt durch Reduzierung der Zellzahl und der mitotischen Aktivität im Stratum spinosum sowie eine Reduzierung des interzellulären und intrazellulären Ödems und der entzündlichen Corium-Veränderungen. Bis zum 30. Tag fand eine kontinuierliche Angleichung zwischen behandelter und Kontrollseite statt. Man kann also dem Ichthyol-Sulfon in der dunklen Zubereitung und in 10 %-iger Konzentration eine schwache antiakanthotische Wirksamkeit nachsagen, deren Maximum bei 8-tägiger Applikation am 9. Tag liegt. Zur Behandlung der Dermatosen, die mit einer Akanthose einhergehen, sollte also auch für das Ichthyol-Sulfon eine niedrige Konzentration gewählt werden.

Vergleich von Ichthyol-Sulfon hell (10 % und 5 %) und Ichthyol-Sulfon (dunkle Zubereitung) 10 %-ig (siehe Abb. 5)

Für das Ichthyol-Sulfon hell konnte in der 10 %-igen Konzentration für die Zeitdauer der Applikation eine akanthotische Wirksamkeit mit einem Maximum der Akanthose am 9. Tag (s.A.F. = 1,26) festgestellt werden.

Das Ichthyol-Sulfon hell in der 5 %-igen Konzentration zeigt dagegen von Beginn der Applikation an eine antiakanthotische Wirkung, die hauptsächlich erklärt werden muß durch eine schnelle Depression des Ödems. Das Maximum der antiakanthotischen Wirkung findet sich am 9. Tag. Bis zum 30. Tag sieht man eine Annäherung an die Kontrollseite.

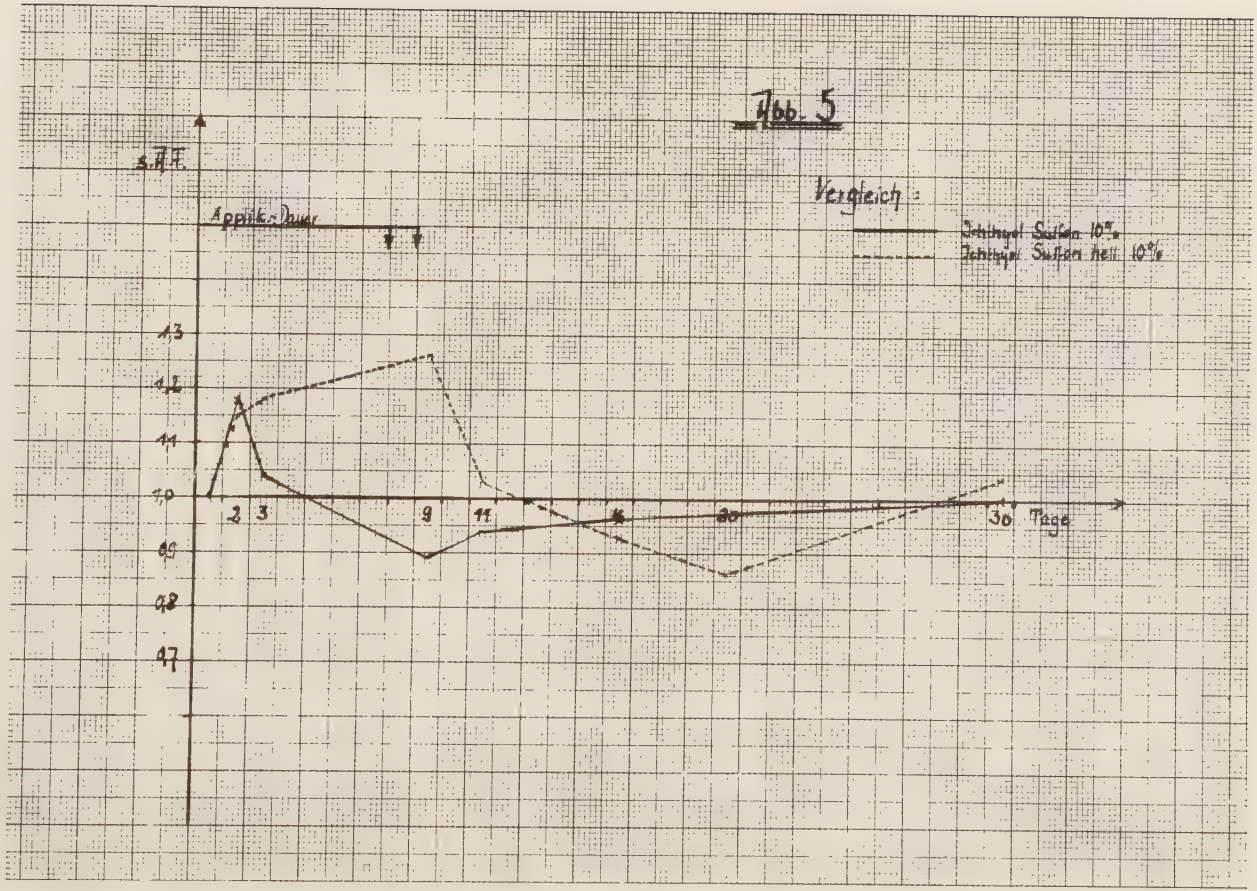


Abb. 5
Vergleich:
Ichthyol Salben 10%
Ichthyol Salben hell 10%
S.H.E.
Appl.-Dauer
1,3
1,2
1,1
1,0
0,9
0,8
0,7
2
3
9
11
15
30
36
Tage

Das 10 %-ige Ichthyol-Sulfon in der dunklen Zubereitung zeigt nach kurzdauernder akanthotischer Wirkung, die durch die fehlende Reduzierung der Östradiol-bedingten Veränderungen zustande kommt, eine schwache antiakanthotische Wirkung mit einem Maximum am 9. Tag (s.A.F. = 0,89). Die mitotische Aktivität zeigt dabei einen parallelen Verlauf zur Akanthosekurve. Bis zum 30. Tag besteht wieder eine Angleichung an die Kontrollseite.

Für alle drei Substanzen konnte ein parallel verlaufendes Verhalten zwischen Epidermisverdickung (Akanthose) und entzündlichen Erscheinungen festgestellt werden. Mit der Akanthose (Proliferationsakanthose) lief eine Proliferationshyperkeratose parallel.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Beeinflußbarkeit einer tierexperimentell erzeugten Akanthose wird von mehreren Faktoren bestimmt:

1. von der Art des zu prüfenden Externums,
2. von der Konzentration des zu prüfenden Externums,
3. von der Zeitdauer der Applikation.

Weiterhin ist eine akanthotische von einer antiakanthotischen Wirksamkeit zu unterscheiden. Unsere Versuche wurden an einer zuvor bereits akanthotischen Epidermis durchgeführt, um die antiakanthotische Wirkung zu prüfen. In der Annahme, daß sich bei der Wahl verschiedener Konzentrationen der hautirritierende Effekt und eine antiakanthotische Wirkung nicht in gleichem Maß verstärken bzw. verringern, kann man den Akanthose-Test auch für unsere Versuche, nämlich zur Prüfung verschiedener Externa, mit Erfolg verwenden. Eine Zuordnung der therapeutischen Wirkung zu einer der beschriebenen Veränderungen, wie Vermehrung der Zellagen mit erhöhter mitotischer Aktivität im Sinne einer Proliferationsakanthose, inter- und intrazellulärem Ödem im Stratum spinosum und den Corium-Veränderungen, wie auch letztlich der Proliferationshyperkeratose, ist nicht möglich. Es kann lediglich versucht werden, verschiedene Veränderungen in ihrem koordinierten Auftreten zu erfassen und auf eine der therapeutischen Wirkungsmöglichkeiten zu übertragen.

Eine antiakanthotische Wirksamkeit konnte bisher gefunden werden für Resochin, Cortison und Prednisolon, Röntgenstrahlen, Enzyminhibitoren, Teere in niedrigen Konzentrationen.

Sulfonierungsprodukte schwefelreicher Schieferöle werden seit langer Zeit mit Erfolg in der Medizin verwandt[40]. Von SCHEIBLER, STEINKOPF und CHABRIER wurden die verschiedenen Thiophen-Verbindungen identifiziert und der therapeutische Effekt auf die in den Präparaten in der Form von Thiophen-Derivaten vorhandenen organischen Schwefel-Verbindungen zurückgeführt.

Sicherlich ist aber auch der in den sogenannten "Sulfonen" enthaltene organisch gebundene Schwefel von wesentlicher Bedeutung[40]. Unter "Sulfonen" sind die an sich wasserunlöslichen, aber in den klarwasserlöslichen sulfonierten Schieferöl-Präparaten durch Ammoniumsalze der Sulfosäure in Lösung gehaltene Anteile der verarbeiteten Schieferöle zu verstehen.

Dem Ichthyol-Sulfon hell in 10 %-iger Konzentration kann man keine antiakanthotische Wirkung für die Zeitdauer der 8-tägigen Applikation nachsagen. Mit einem Maximum am 9. Tag zeigt das Ichthyol-Sulfon hell eine Stimulierung der Epidermopoese, somit eine erhöhte Zellzahl im Stratum spinosum. Eine entzündliche Reizwirkung wird deutlich durch ein starkes intrazelluläres und interzelluläres Ödem sowie entzündliche Veränderungen im Corium. Hinzu kommt eine Proliferationshyperkeratose, die zur Akanthose parallel läuft. Ein positiver therapeutischer Effekt im Sinne einer antiakanthotischen Wirkung kann also dem Ichthyol Sulfon hell in 10 %-iger Konzentration nicht nachgesagt werden. Nach dem Absetzen des Ichthyol-Sulfon hell zeigt sich eine sehr schnelle Rückbildung besonders des intrazellulären und interzellulären Ödems und der entzündlichen Corium-Veränderungen schon am 11. Tag. Bis zum 30. Tag findet sich weiter eine Annäherung an die Kontrollseite. Für die Therapie kann also gesagt werden, daß bei einer 10 %-igen Konzentration die hautreizende Wirkung im Vordergrund steht, jedoch nach Absetzen der

äußerlichen Anwendung schnell und vollkommen reversibel ist. Während man in der Ichthyol-Therapie vornehmlich niedrige Konzentrationen für eine antiakanthotische Wirkung wählt, muß die 10 %-ige Konzentration für das Ichthyol-Sulfon hell als noch zu hoch angesehen werden. Dies stimmt auch mit den klinischen Erfahrungen der Grundstoffpräparate überein, daß Ichthyol-Präparate der hellen Zubereitung in ihrer Konzentration um etwa ein Drittel niedriger angesetzt werden müssen wegen ihrer stärkeren Wirksamkeit.

Das Ichthyol-Sulfon hell in einer 5 %-igen Konzentration zeigt dagegen von Beginn der Applikation an eine antiakanthotische Wirkung. Es findet sich eine schnelle Depression des intrazellulären und interzellulären Ödems, der entzündlichen Corium-Veränderungen und eine Reduzierung der Zellzahl im Stratum spinosum. Eine Proliferationshyperkeratose besteht hier im Gegensatz zur 10 %-igen Konzentration nicht. Das Maximum der antiakanthotischen Wirkung findet sich am 9. Tag. Im weiteren Verlauf zeigt sich bis zum 30. Tag eine Annäherung an die Kontrollseite. Dem Ichthyol-Sulfon hell in der 5 %-igen Konzentration kann also ein positiver therapeutischer Effekt im Sinne einer Antiakanthose nachgesagt werden. Es wird somit im Tierexperiment wieder die Konzentrationsfrage deutlich. Bei der niedrigeren Konzentration konnte die hautreizende Wirkung und damit die sekundäre Akanthose ausgeschaltet werden bei erhaltenem antiakanthotischen Effekt. Die Frage der Applikationsdauer muß für die höheren Konzentrationen besondere Beachtung finden. Eine lang dauernde Applikation würde den hautreizenden Effekt zu groß gestalten und damit die Dermatose zur Verschlechterung bringen. Für die 5 %-ige Konzentration des Ichthyol-Sulfon hell lassen sich im Tierexperiment die wesentlichen von GOTTRON und SCHÖNFELD[15] aufgeführten Effekte angeben:

1. Reduzierung der Zellzahl,
2. Reduzierung der entzündlichen Reaktionen,
3. Adstringierung der Papillargefäße.

Für das Ichthyol-Sulfon der dunklen Zubereitung in 10 %-iger Konzentration ließ sich für die ersten beiden Tage der äußerlichen Anwendung keine Reduzierung der Östradiol-bedingten Veränderungen erzielen. Nach 8-tägiger Anwendung fand sich jedoch am 9. Tag eine Reduzierung der Zellzahl im Stratum spinosum, eine verringerte mitotische Aktivität und eine völlige Reduzierung der entzündlichen Erscheinungen. Somit wird eine antiakanthotische Wirkung deutlich, nachdem anfänglich der hautreizende Effekt im Vordergrund stand. Vergleichsweise zum 10 %-igen Ichthyol-Sulfon der hellen Zubereitung tritt hier also schon in höherer Konzentration eine therapeutische Nutzbarkeit zutage. Im weiteren Verlauf zeigt sich wieder eine Annäherung an die Kontrollseite. Somit kann dem Ichthyol-Sulfon der dunklen Zubereitung eine antiakanthotische Wirkung nachgesagt werden, wenngleich auch hier eine niedrigere Konzentration gewählt werden sollte, um den anfänglichen hautreizenden Effekt völlig auszuschalten. Gegen eine länger dauernde Anwendung auch der 10 %-igen Konzentration ist von seiten des Tierexperiments nichts einzuwenden.

Bei Vergleich der drei getesteten Substanzen steht für die 10 %-igen Konzentrationen in den ersten Tagen der Anwendung eine Akanthose im Vordergrund. Dabei ist sowohl die Zellzahl als auch die Mitoserate gegenüber der Kontrollseite erhöht. Die akanthotische Wirkung ist damit bedingt durch eine Stimulierung der Epidermopoese, welche wiederum klinisch gesehen unterschwellig sein kann, sich jedoch in einer histologisch faßbaren Akanthose oder besser noch in der Anregung der mitotischen Aktivität ausdrückt. Sicherlich spielt auch ein rein physikalischer Vorgang im Sinne einer Flüssigkeitsretention eine Rolle, die Folge einer voraufgegangenen zytotoxischen Gewebsschädigung sein dürfte.

Wenn man nun die Antiakanthose, die in der Serie II und auch III deutlich wird, mit einbezieht, so wird man neben dem

Verhalten der Mitoserate, neben dem physikalischen Quellungsphänomen und den entzündlichen Corium-Veränderungen auch eine zusätzliche chemische Irritation bedenken müssen. Wenn diese in den niedrigeren Konzentrationen wegfällt, könnte dadurch das Hervortreten der Antiakanthose bewirkt werden.

Die antiakanthotische Wirkung dürfte im wesentlichen bedingt sein durch die veränderten Durchblutungsverhältnisse im Hautbereich. Es steht dabei zur Diskussion, daß das Verhältnis zwischen Sauerstoffzufuhr und Sauerstoffverbrauch auf einem niedrigeren Niveau einreguliert ist. Es könnte eine antiakanthotische Wirkung weiterhin bedingt sein durch eine hemmende Wirkung der Testsubstanz auf die Hautesterasen[27].

Für das Ichthyol-Sulfon der dunklen Zubereitung scheint also auch in der 10 %-igen Konzentration bereits die antiakanthotische Wirkung im Vordergrund zu stehen, während das Ichthyol-Sulfon hell in der 10 %-igen Konzentration im wesentlichen eine hautreizende Wirkung zeigte, dagegen wieder das Ichthyol-Sulfon hell in der 5 %-igen Konzentration eine antiakanthotische Wirkung.

Zur Frage der antiakanthotisch wirksamen Ingredienzien bei Ichthyol läßt sich nichts Abschließendes sagen. Nach unseren Versuchen im Akanthose-Test an der Meerschweinchenzitze ließ sich zwar für das Sulfon eine antiakanthotische Wirkung feststellen, aber weit weniger stark, als sie aus entsprechenden Versuchen mit Ichthyol-Rohöl bekannt ist. Somit kann also die antiakanthotische Wirkung nur zum Teil auf das auch im Ichthyol-Rohöl enthaltene Sulfon zurückgeführt werden, zum anderen dürfte die antiakanthotische Wirkung anderen Inhaltsstoffen wie beispielsweise den Thiophen-Verbindungen zufallen. Weiter muß festgestellt werden, daß für die Sulfone eine antiakanthotische Wirkung bei noch niedrigerer Konzentration zur Geltung kommt als vergleichsweise beim Ichthyol-Rohöl. Um so wichtiger müssen

die Forderungen ausländischer Pharmakopöen erscheinen, Angaben zu machen über den Trockenrückstand, Gesamt-Schwefel, organisch gebundenen Schwefel und Gesamt-Ammoniak.

Zwischen antiakanthotischer und therapeutischer Wirksamkeit läßt sich ein Zusammenhang nach unseren Untersuchungen nur bedingt feststellen. Nach den bisherigen therapeutischen Erfahrungen sollte man für die geprüften Externa eine deutliche Antiakanthose erwarten, die bei unseren Untersuchungen weniger stark ausgeprägt auch für die niedrigeren Konzentrationen deutlich wurde. Es darf nicht ein Einzelfaktor des Tierexperiments, wie intra- und interzelluläres Ödem, erhöhte Mitoserate oder verminderte Verhornungsgeschwindigkeit, eine Zuordnung zur therapeutischen Wirkung erfahren. Nur das gemeinsame Auftreten aller histologisch faßbaren Veränderungen bestimmt eine Relation zur therapeutischen Wirksamkeit. Damit scheint jedoch nach unseren Untersuchungen der Akanthose-Test zur Beurteilung therapeutischer Effekte von Externa geeignet.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit Östradiol, gelöst in Azeton (2 gamma/ml), ließ sich eine 2- bis 3-fache Zitzenverlängerung erzielen. Bei einer Applikation über 9 Tage betrug der Akanthosefaktor am 10. Tag 2,18, die Zahl der Mitosen 71 in 10 Gesichtsfeldern bei 320-facher Vergrößerung.

Ichthyol-Sulfon hell in 10 %-iger Konzentration zeigte bei 8-tägiger Applikation eine akanthotische Wirkung mit einem Maximum am 9. Tag (s.A.F. = 1,26). Außerdem fand sich eine Proliferationshyperkeratose. Nach Absetzen der Applikation von Ichthyol-Sulfon hell konnte im weiteren Verlauf eine Annäherung an die Kontrollseite aufgezeigt werden.

Ichthyol-Sulfon hell in der 5 %-igen Konzentration zeigte bei 8-tägiger Applikation eine antiakanthotische Wirkung mit einem Maximum am 9. Tag (s.A.F. = 0,83). Eine hyperkeratotische Wirkung fehlte hier. Der weitere Verlauf zeigte eine Angleichung zwischen behandelter und Kontrollzitze.

Ichthyol-Sulfon (dunkle Grundstoffzubereitung) zeigte für den ersten Tag bei 8-tägiger Applikation einen s.A.F. von 1,18. Schon am 2. Tag fand sich eine Übereinstimmung mit der Kontrollseite. Für die ersten beiden Tage zeigte sich eine hyperkeratotische Wirkung mit Vermehrung der Zellagen im Stratum granulosum und einem verdickten Stratum corneum. Im weiteren Verlauf zeigte das Ichthyol-Sulfon eine antiakanthotische Wirkung mit einem Maximum am 9. Tag (s.A.F. = 0,89). Es erfolgte dann eine Angleichung an die Kontrollseite. Die mitotische Aktivität zeigte am 1. Tag keine Depression, weiterhin aber einen ungleich stärkeren Rückgang als an der Kontrollseite.

Die Mitosen ließen sich mit Colchicin in der Metaphase blockieren. Ein gleicher Effekt ließ sich mit Colcemid am Meerschweinchen nicht erzielen.

Für die Therapie mit Ichthyol-Präparaten läßt sich damit sagen, daß

1. die Konzentrationsfrage,
2. die Zeitfrage,
3. die Art der Grundstoffzubereitung

von entscheidendem Einfluß sind und entsprechend beachtet werden müssen.

Zu 1. Die Konzentration sollte besonders für das Ichthyol hell niedrig gewählt werden, da sonst der hautirritierende Effekt dominiert und die Dermatose zur Verschlechterung bringen kann.

Zu 2. Wenn höher konzentrierte Substanzen zur Anwendung kommen, so sollte eine nur kurzdauernde Applikation erfolgen, um den hautreizenden Effekt nicht zu groß zu gestalten.

Zu 3. Grundsätzlich sollte zwischen einer hellen Grundstoffzubereitung und einer dunklen unterschieden werden. Besonders helle Zubereitungen bedürfen besonderer Beachtung der Punkte 1. und 2. (s. o.). Während man bei dunkler Grundstoffzubereitung eher eine höhere Konzentration zur Anwendung kommen lassen darf, wird man bei den hellen Zubereitungen besonders vorsichtig sein müssen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BERN, H. E. - ELIAS, J. - PICKETT, P. B. - POWERS - HARKNESS

"The Influence of Vit. A on the Epidermis"
The American Journal of Anatomy 96, 419-441 (1955)

2. BERRES, H. H.

"Morphologische Veränderungen der Meerschweinchenhaut nach Salbeneinwirkungen"
Archiv für Dermatologie und Syphilis 194, 259-269 (1952)

3. BERRES, H. H.

"Morphologie und Genese der Hautveränderungen durch Salben"
Archiv klin.-exp. Derm. 203, I 541-555
II 556-569 (1956)

4. BRAUN-FALCO, O.

"Histologische und histochemische Veränderungen in Psoriasisherden unter Triamcinolon-Behandlung"
Archiv für Dermatologie und Syphilis 199, 146-151

5. BRUN, R. - BUJARD, E. - JADASSOHN, W. u. a.

"Action caryoclassique de quelques derivés de la colchicine et de la podophylline au niveau de la tetine du cobaye"
Zentralblatt Haut- und Geschlechtskrankheiten 81, 246 (1952)

6. BRUN, R. - BUJARD, E. - JADASSOHN, W.

Dermatologica 115, 35-39 (1957)

7. BRUN, R. - BUJARD, E. - JADASSOHN, W.

"Effect de divers onguents sur l'epiderme du cobaye"
Dermatologica 111, 107-110 (1955)

8. BUJARD, E. - BRUN, R. - JADASSOHN, W

"Esperiences sur l'acanthose chez le cobaye"
Dermatologica 114, 171-177 (1957)

9. BUJARD, E. - JADASSOHN, W. - BRUN, R.

Dermatologica 110, 232-235 (1955)

10. BUJARD, E. - JADASSOHN, W. - PAILLARD, R.

"Action de quelques hydrocarbures sur l'epiderme"
Dermatologica 106, 161-165/175 (1953)

11. BUTCHER, O.

"The effects of application of various substances on the epidermis of the rat"
Journal of investigative Dermatology 16, 85-90 (1951)

12. DUNAIF, CH. B. - FINERTY, J. C.
"The effects of oestrogen administration upon epidermal proliferation"
Journal of investigative Dermatology Baltimore
15, 363-371 (1950)

13. GAUDIN, P.
"Acanthose per Chrysarobine, Vaseline et Frottement"
Dermatologica 97, 208-215 (1948)

14. GOLAY, M.
"Action des rayons sur l'acanthose et la poussée mitotique experimentales du cobaye"
Dermatologica 118, 208-215 (1959)

15. GOTTRON, H. A. - SCHÖNFELD, W.
"Hautveränderungen durch äußere Einwirkung"
Dermatologie und Venerologie Bd. III, Teil I, 541-616 und Bd. I, 969-1042

16. HEITE, H. J. - KOCH, H. J.
"Über die experimentelle Akanthose unter einer luftdichten Kapsel"
Archiv klin.-exp. Derm. 212, 365-373 (1961)

17. HEITE, H. J. - ROMMEL, F.
"Über den Einfluß von Hydrocortison bzw. Prednisolon auf die experimentelle Akanthose"
Dermatolog. Wochenschrift 138, 1005 (1958)

18. HEITE, H. J. - ULRICH, CHR.
"Epidermisdicke und Mitoserate in der Meerschweinchenhaut unter dem Einfluß verschiedener Röntgenbestrahlungsbedingungen"
Archiv klin.-exp. Derm. 210, 625-640 (1960)

19. HEITE, H. J. - LUDWIG, M. - PLAUT
"Kritik des Begriffes Akanthosefaktor"
Dermatologica 118, 27-43 (1959)

20. HEITE, H. J. - RITTER
"Fehlerkritische Studie zur Messung der Epidermisbreite beim Akanthosetest"
Dermatologica 124, 406-419 (1962)

21. HÖFS, W. - TUNGER, W.
"Akanthose- und Keratosetest als Prüfmethoden für Salbengrundlagen"
Dermatolog. Wochenschrift 139, 97-115 (1959)

22. HOPF, A.

Die Teerbehandlung in der Dermatologie"
Zeitschrift für Haut- und Geschlechtskrankheiten
23, 166-171 (1957)

23. HEITE, H. J. - HIRTH, M.

"Die tierexperimentelle Auslösung der Akanthose durch Röntgenstrahlen"
Hautarzt 10, 72-76 (1959)

24. HOMANN, W. - OTTO, H.

"Einige Probleme der Behandlung bösartiger Geschwülste mit zytostatischen Substanzen am Beispiel des Colcemid"
Zeitschrift für Krebsforschung Bd. 60, 730-740 (1955)

25. ISLER, H.

"Novelles experiences sur le Nipple-Test combine à la reaction de Dustin'
Dermatologica 100, 301-304 (1950)

26. ISLER, H. - JADASSOHN, W. - BUJARD, E.

"Effects précoce et tardif du faibles doses d'oestrogene appliquées sur la retine du cobaye"
Journal Suisse Med. 79 II, 1001-1002 (1949)

27. FOLIA ICHTHYOLICA

"80 Jahre Ichthyol-Therapie
Heft 7

28. JADASSOHN, W. - UEHLINGER, E. - FIERZ, H. E.

"Über die Wirkung von weiblichen Sexualhormonen auf das Epithel der Zitze"
Schweiz. Med. Wochenschrift 71, 6-8 (1941)

29. JADASSOHN, W. - FIERZ, H. E.

"Sexualhormonprobleme"
Wochenschrift der Naturforschungsgesellschaft Zürich
88 (1943)

30. JADASSOHN, W. - BUJARD, E. - FIRMENICH, D. - ISLER, H.

"Die Wirkung mitoseerregender Substanzen auf die Epidermis"
Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten
83, 10 (1953)

31. JADASSOHN, W. - BRUN, R. - BUJARD, E.

"Die Meerschweinchenhaut als dermatologisches Testobjekt"
Dermatologica 210, 322-326 (1960)

32. JADASSOHN, W. - UEHLINGER, E.

"Zur Vergrößerung der Zitze durch Hormone. Der lokale Follikulineffekt"
Klin. Wochenschrift 16, 313-314 (1937)

33. JADASSOHN, W. - UEHLINGER, E. - MARGOT, A.

"Der Nipple-Test"
Journal of investigative Dermatology 1, 31-43 (1938)

34. KLEINE-NATROP, H. E.

"Klinische Gesichtspunkte zu einer neuen Anwendung von Schieferöl-Sulfonaten in der Oberflächentherapie"
Deutsche Med. Wochenschrift 1950, 713-715

35. KUSCHINSKY

"Chemotherapie der Tumoren"
Lehrbuch der Pharmakologie, 247-255

36. LOUSTALOT, P.

"Experimentelle Grundlagen der Chemotherapie der malignen Tumoren"
Oncologia Vol. 11, No. 2, 166-178 (1958)

37. MOESCHLIN, S. - MEYER, H. - LICHTMAN, A.

"Demecolcin Ciba"
Schweiz. Med. Wochenschrift Basel 83, 41, 990-994 (1953)

38. OBERSTE-LEHN, H. - WIEMANN, F. W.

"Die Meerschweinchenhaut als dermatologisches Testobjekt"
Archiv klin.-exp. Derm. 209, 539-550 (1959)

39. PANTKE, R.

"Bakteriologische Untersuchung von Arzneimitteln aus Schieferöl"
Arzneimittelforschung Drug. Research 15, 570-573 (1965)

40. REICHERT, B. - SCHWEBS, U.

"Zur Kenntnis der Sulfonierungsprodukte schwefelhaltiger Schieferöle"
Pharmazie, 3. Jahrg., 11, 493-495 (1948)

41. REICHERT, B.

"Die Untersuchung der Sulfonierungsprodukte bituminöser Schieferöle"
Arzneimittelforschung 1, 379-381 (1951)

42. SCHAAF, F.

"Akanthosetest mit Teer und Teerkohlenwasserstoffen"
Dermatologica 115, 374-381 (1957)

43. SCHAFFER, C. B.

"Chemical and Physical Examination of some Polyaethylenglycols"
Journal of the American Pharmaceutical Association
39, 340-348 (1950)

44. SCHAAF, F.

"Die Epidermisverbreiterung im Tierexperiment"
Dermatolog. Wochenschrift 139, 297-305 (1959)

45. SCHAAF, F.

"Die Meerschweinchenhaut als dermatologisches Testobjekt"
Archiv klin.-exp. Derm. 210, 327-330 (1960)

46. SCHAAF, F.

"Chemische Konstitution und Wirkung im Akanthosetest"
Dermatologica 123, 362-374 (1961)

47. SCHAAF, F. - GROSS, F.

"Die Reaktion der Haut gegenüber äußerlich applizierten Stoffen"
Dermatologica 106, 170 und 357 (1953)

48. SCHAAF, F. - GROSS, F.

"Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Steroiden auf die Haut"
Archiv klin.-exp. Derm. 205, 312-320 (1957)

49. SALFELD, K. - ORTH, F.

"Über die Wirkung einiger differenter Antieczematica auf die normale Meerschweinchenhaut"
Archiv klin.-exp. Derm. 221
Mitteilungen I 368-382 (1965)
II 383-393 (1965)

50. SALFELD, K. - HOOS

"Beeinflußbarkeit einer tierexperimentell erzeugten Akanthose durch einige differente Antieczematica"
II. Mitt. Archiv klin.-exp. Derm.

51. SCHÖR, B. - LOUSTALOT, P. - GROSS, F.

"Demecolcin (Substanz F)"
Klin. Wochenschrift 32. Jahrg., Heft 3/4, 49-57

52. SIEBERT, C.

"Dermatologische Arzneimittel"
Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten
Jadassohn V, I 473 ff.

53. STEIGLEDER, G. K.

"Die Funktion der Akanthose"
Archiv für Dermatologie und Syphilis 200, 377-395 (1955)

54. STEIGLEDER, G. K. - SCHULTIS, K.

"Experimentelle Untersuchungen zur Epidermisverbreiterung"
Archiv klin.-exp. Derm. 202, 567-576 (1956)

55. STEIGLEDER, G. K.

"Struktur der Haut als Grundlage ihrer Leistung und Erkrankung"
Handbuch der allgem. Pathologie Bd. III/2, 539-562 (1960)

56. STUDER, A. - FREY, J. R.

"Wirkung von Cortison auf die ruhende und die mit Vit. A oder Testosteronproprionat zur Proliferation gebrachte Epidermis der Ratte"
Dermatologica 104, 1 (1952)

57. UNNA, P. jun.

"Leukichthol"
Derm. Wochenschrift 1935 I, 54-59

58. VONKENNEL, J.

"Experimentelle Ergebnisse und praktische Erfahrungen von verschiedenen Salbengrundlagen"
Pharmazeutische Zeitung 89, 310 (1953)

59. VONKENNEL, J.

"Die Silicone in Medizin, Pharmazie und Lebensmittelchemie"
Arzneimittelforschung 4, I 571-575 / II 614-622 (1965)

60. WERLE, M.

"Über den Effekt von Enzyminhibitoren auf die Epidermisdicke, geprüft im Akanthosetest"
Inaugural-Dissertation 1961 (Mainz)

61. WERNICKE, E. A.

"Die Wirkung von Ichthyol-Präparaten im Lichte chemisch-physikalischer Beobachtungen"
Arzneimittelforschung 3, 187-191 (1953)

L E B E N S L A U F

Am 21. Februar 1941 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Enno E i l s und seiner Ehefrau Barbara Elisabeth E i l s , geb. Ripper, in Wilhelmshaven geboren und evangelisch getauft.

Ostern 1948 wurde ich eingeschult. Nach vier Grundschuljahren trat ich Ostern 1952 in das Gymnasium für Jungen ein und wählte den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig. Am 20. Februar 1961 wurde mir an der Max-Planck-Schule in Wilhelmshaven die Reifeprüfung erteilt.

Am 2. Mai 1961 begann ich in Frankfurt a. M. das Studium der Medizin. Nach zwei Semestern bestand ich am 15. 3. 1962 in Frankfurt die naturwissenschaftliche Vorprüfung.

In Marburg an der Lahn setzte ich mein Studium fort, um nach weiteren drei Semestern des vorklinischen Studiums am 14. 10. 1963 die ärztliche Vorprüfung abzulegen.

Mein klinisches Studium absolvierte ich ausschließlich in Marburg. Im Sommersemester 1965 begann ich unter Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. K. Salfeld meine experimentelle Dissertation in der Dermatologischen Universitätsklinik in Marburg.

Am 3. März 1967 legte ich in Marburg die ärztliche Prüfung ab. Vom 1. 7. 1967 - 30. 11. 1967 arbeitete ich als Medizinalassistent auf der chirurgischen Abteilung des Stadt- und Kreiskrankenhauses in Alfeld/Leine. Seit dem 1. 12. 1967 bin ich als Medizinalassistent am Stadtkrankenhaus in Minden/Westf. tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Frankfurt: CZERNY, DÄNZER, EGLE, FRICK, GIERSBERG, MARTIENSSEN, MÜSER, ORTMANN, RIED, ROYEN, STARK, WIELAND;

in Marburg: AMMON, BECKMANN, BERENDES, BOMMER, BRAUN-FALCO, BUCHHOLZ, BÜCHER, CLEVE, DU MESNIL DE ROCHEMONT, EXNER, GEDIGK, HAMM, HENSEL, HERRMANN, HEUSER, HILDEBRANDT, HOHORST, JACOB, LANG, LINNEWEH, MANN, MARTINI, MARX, NEUBAUER, NIESSING, PETRY, RODECK, ROHEN, SALFELD, SIEGERT, SIESS, SCHIFF, SCHLEYER, SCHMID, SCHRAPPE, SCHWAIGER, STAIB, STRAUB, STREICHER, WÜRTERLE.